

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HASHİMOTO TİROİDİLİ HASTALARDA BAKIR, DEMİR
VE ÇİNKO ESER ELEMENTLERİNİN SELENYUM İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Esra ERTAN**

Enstitü Anabilim Dalı: Biyofizik

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Birsen AYDEMİR

HAZİRAN-2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

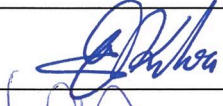


HASHİMOTO TİROİDİLİ HASTALARDA
BAKIR, DEMİR VE ÇİNKO ESER
ELEMENTLERİNİN SELENYUM İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra ERTAN

Enstitü Anabilim Dalı: Biyofizik

“Bu tez 12.06/...../2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oy birliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA
Prof. Dr. Yunus Korukoğlu	Başarılı	
Prof. Dr. Mehmet Hüdâ	Başarılı	
Prof. Dr. Bircan Aydemir	Başarılı	

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 71522473/050.01.04/50 sayılı ve 23/02/2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12/06/2019

Esra ERTAN



ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Birsen AYDEMİR'e, tezimin planlanmasında, örneklerin temin edilmesi, yazımı ve istatistiksel analizleri süreçlerinde katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Fatma Behice CİNEMRE ve Sayın Prof. Dr. Hakan CİNEMRE hocalarıma, tezimin örneklerinin analizleri ve yazımı aşamalarında katkı sunan Sayın Dr. Nurten BAHTİYAR'a, her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen eniştem Sayın Doç. Dr. Emrah BULUT'a, tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan, yardımcı olan canım arkadaşlarım Aslıhan ERDAŞ GÜLEN ve Elif AKGÜN'e, maddi ve manevi desteklerini her daim hissettiğim biricik aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla
ESRA ERTAN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar.....	vii
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TROİD BEZİ.....	4
2.1.1 Troid Hormonları.....	6
2.1.1.1. Troid Fonksiyon Bozuklukları Hipotiroidi.....	9
2.1.1.2. Hipertiroidi.....	9
2.1.1.3. Guatr.....	9
2.1.2. Troid Kanseri.....	10
2.1.3. Tiroiditler.....	10
2.1.4. Hashimoto Tiroiditi.....	10
2.1.5. Epidemiyolojisi.....	11
2.1.6. Risk Faktörleri.....	11
2.1.7. Tanı Kriterleri.....	13
2.1.8. Patogenezi.....	14
2.1.9. Eser Elementlerin Organizmadaki Rollerini.....	16
2.1.10. Eser Elementlerin Troid Bezinin Üzerindeki Rollerini.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. KİMYASAL MADDELER, MALZEMELER VE CİHAZLAR.....	21
3.2. ESER ELEMENT ÖLÇÜMLERİ.....	22
3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	36

EKLER.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	45



KISALTMA VE SİMGELER

T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
DİT	: Diiyodotirozin
MİT	: Monoiyodotirozin
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TGB	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TSHR	: Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptör
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
Tg	: Tiroglobulin
NIS	: Sodyum - İyot simporter
Anti TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
Anti TG	: Anti Tiroglobulin
T helper 1 (Th1)	: Yardımcı T1 Hücreleri
TPO	: Tiroid Peroksidaz
ICP-OES	: Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy (İndüktif Eşleşmiş plazma atomik emisyon spektroskopisi)
HT	: Hashimoto Tiroidi
HNO₃	: Nitrik Asit
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
GPx	: Glutatyon Peroksidaz
TrxR	: Tiyoredoksin Redüktaz
İD	: İyodotironin Deiyodinaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit

ŞEKİLLER

Şekil 1. Troid Bezi.....	4
Şekil 2. Tiroid folikülü, kolloid ile dolu ve bazı parafoliküler hücreler.....	5
Şekil 3. Tiroid Hormon Sentezi.....	7
Şekil 4. Tiroid Metabolik Hormonları.....	7
Şekil 5. Otoimmün Tiroid Hastalıklarında Risk Faktörleri.....	12
Şekil 6. Hashimoto tiroidi.....	15
Şekil 7. ICP-OES cihazı bölümleri.....	22
Şekil 8. Zn kalibrasyon grafiği.....	24
Şekil 9. Cu kalibrasyon grafiği.....	25
Şekil 10. Fe kalibrasyon grafiği.....	25
Şekil 11. Se kalibrasyon grafiği.....	26
Şekil 12. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Se düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney U testi).....	28
Şekil 13. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Fe düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney U-testi).....	28
Şekil 14. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Cu düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, * $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-testi).....	29
Şekil 15. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Zn düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney U-testi).....	29
Şekil 16. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Cu/Se düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, * $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-testi).....	30
Şekil 17. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Cu/Zn düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, * $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-testi).....	30
Şekil 18. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Fe/Se düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi.....	31
Şekil 19. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Fe/Zn düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi.....	31

TABLÖLAR

Tablo 1. Eser elementlerin standart değerleri	24
Tablo 2. HT grubuna ait Cu, Fe, Se, Zn düzeyleri ve Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn oranlarının korelasyonu.....	32



ÖZET

Eser elementlerinin tiroid fonksiyonları ile ilişkileri bilinmektedir. Yaptığımız çalışmamızda Hashimoto tiroiditi (HT) etiopatogenezinde selenyum (Se), demir (Fe), çinko (Zn) ve bakır (Cu) eser elementlerinin serum düzeylerindeki ve oranlarındaki değişimlerinin belirlenmesi ve bu parametreler arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve HT tanısı konan 35 hasta ile hasta grubumuz oluşturuldu. Kontrol grubumuza fizik muayene ve rutin tetkikleri normal olan sağlıklı 28 birey dahil edildi. Tüm bireylerin serum örneklerinde Se, Zn, Cu ve Fe düzeyleri indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrofotometresi (ICP-OES, Thermo iCAP 6000) ile ölçüldü. Serum Se, Fe, Cu ve Zn düzeylerinin HT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$ ve $p<0,001$). Cu/Zn ve Cu/Se oranlarının HT grubunda arttığı görüldü. Ayrıca, HT grubunda Cu düzeyleri ile Cu/Zn oranı; Fe/Se ile Cu/Se oranları; Fe/Zn ile Fe/Se oranları; Fe düzeyleri ile Fe/Se ve Fe/Zn oranları arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi. Se düzeylerinin Cu/Se ve Fe/Se oranları ile negatif korelasyon gösterdi. Zn düzeyleri de Cu/Zn oranı ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında, eser element düzeyleri ve oranlarının HT etiopatogenezinde önemli bir rol aldığı gözlemlendi. Hastalığın altta yatan mekanizmaları ile eser element ve oranlarının etkileşiminin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, Se, Zn, Cu, Fe, Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn

SUMMARY

Evaluation Of The Relation Between Copper, Iron And Zinc Trace Elements And Selenium In Patients With Hashimoto Thyroiditis

It is known that trace elements are related with thyroid functions. The aim of this study was to determine the changes in serum levels and ratios of selenium (Se) iron (Fe), zinc (Zn) and copper (Cu) trace elements in the etiopathogenesis of Hashimoto thyroiditis (HT) and to evaluate the possible relationship between these parameters. The study group consisted of 35 patients who were admitted to the Internal Medicine outpatient clinic and diagnosed as Hashimoto's thyroid. In our control group, 28 healthy individuals with normal physical examination and routine examinations were included. Se, Zn, Cu and Fe levels were measured by inductively coupled plasma optical emission spectrophotometer (ICP-OES, Thermo iCAP 6000). Levels of serum Se, Fe, Cu and Zn ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively) were significantly decreased in HT group compared to the control group. Cu/Zn and Cu/Se ratios increased in HT group. Also, there was a positive correlation between Cu/Zn ratio with Cu levels; Cu/Se ratios with Fe/Se; Fe/Se ratios with Fe/Zn; Fe levels Fe/Se and Fe/Zn ratios in HT group. Se levels were negatively correlated with Cu/Se and Fe/Se ratios and Zn levels were also negatively correlated with Cu/Zn ratio. With the help of the data obtained in this study, trace element levels and ratios were observed to play an important role in the etiopathogenesis of HT. Further studies are needed to elucidate the interaction between the underlying mechanisms of the disease and the trace elements and ratios.

Keywords: Hashimoto thyroiditis, Se, Zn, Cu, Fe, Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn

1. GİRİŞ VE AMAÇ

En sık görülen tiroid otoimmün hastalıklarından biri olan Hashimoto tiroiditi (HT) multifaktöriyel bir hastalıktır (Rostami, Aghasi, Mohammadi and Nourooz-Zadeh J. Enhanced, 2013). Hastalık prevalansı etnik kökene, çevresel faktörlere, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir (Van Zuuren, Albusta, Fedorowicz, Carter and Pijl 2014). HT hastalığında, çeşitli immün mekanizmalarla tiroid bezinde yıkım meydana gelmekte ve serumda artış gösteren tiroid antikoru ile hastalık tanımlanmaktadır. Otoantikorlar, genetik eğilim, hücre içi oksidatif mekanizmalar ve sitokinler, hücrel apoptoza yol açmakta ve bu nedenle foliküler yıkım meydana gelmektedir. HT’de tiroid bezinin yıkımı sonucu hipotiroidizm gelişmektedir. Vücuttaki yaşamsal pek çok mekanizmada yer alan eser elementler, organizmanın gelişimi, büyümesi ve fizyolojisi için gereklidir ve organizmada sentezlenemezler (Dellal ve ark 2013). Bu nedenle eser elementler temel mikro besin olarak gıdalar ve/veya takviyeler ile düzenli olarak alınmalıdır (Stehle, Stoffel-Wagner, Kuhn 2016). Eser elementler, tiroid dokusunda birçok fizyolojik süreçte görev almaktadır (Erdal ve ark 2008). Organizmadaki eser element konsantrasyonları tiroid hormonlarının hem sentezini hem de metabolizmasını etkilemektedir (Arthur andBeckett1999). Bu elementlerin tiroid bezindeki konsantrasyonları diğer dokulara göre daha yüksektir (Dellal ve ark 2013). Tiroid fonksiyonları ile yakından ilişkili olan eser elementlerin başında gelen selenyumun (Se) tiroid hormonu homeostazındaki rolü nispeten iyi tanımlanmıştır. Ayrıca demir (Fe), çinko (Zn) ve bakır (Cu) seviyelerinin tiroid metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Ancak bu etkilerin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Arthur and Beckett 1999, Nazifi, Saeb, Abangah and Karimi 2008). Tiroid bezi insan vücudunda en yüksek Se içeriğine sahip dokudur (Mahmoodianfard et al 2015). Se, normal tiroid hormon metabolizması için gerekli olan bir eser elementtir (Arthur, Nicol and Beckett 1992). Tiroksin (T4)’in tip 4 deiyodinaz enzimi aracılığı ile daha aktif formu olan triiyodotironine (T3) dönüşümü için Se elementi gereklidir (Nazifi et al 2008). Se elementi, glutasyon peroksidaz (GPx), tiyoredoksin redüktaz (TrxR) ve iyodotironin

deiyodinaz (İD)'ı gibi selenoproteinlerin yapısında bulunmaktadır. Selenoproteinler, tiroid hormon biyosentezine ve metabolizmasına, antioksidan savunma sisteminin kontrolüne katkı sağlamaktadır (Mahmoodianfard et al 2015). Çinko, tiroid hormonları dahil olmak üzere birçok hormon ve enerji metabolizmasında rol oynayan birçok enzimin aktivitesi için gerekli olan temel eser elementlerden biridir. Çinkonun organizmadaki rolü karmaşıktır, tiroid hormonlarının hem sentezini hem de çalışmasını etkilemektedir (Mahmoodianfard et al 2015, McGregor 2015). Zn ve tiroid metabolizması arasındaki ilişki T3 reseptörlerinin nükleer Zn bağlayıcı proteinler içerdiği hipotezine dayanır. Çinko, tiroid hormonlarının ve ilgili reseptörlerin biyolojik işlevi için gereklidir. Ayrıca, tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) Zn'ye bağımlı bir yol ile prepro-TRH'nın TRH'ye dönüşümünde yer almaktadır (Mahmoodianfard et al 2015). Bakır, birçok oksidatif enzimin hayati bileşenidir. Serbest Cu, hücrel membranlarda bir prooksidan ajan olarak rol oynamaktadır (Dellal et al 2013). Antioksidan sistem, hematolojik, vasküler, iskelet, nörolojik sistemlerin normal fonksiyonları için Cu ve metalloenzim (cuproenzymes) bileşenleri önemlidir (Stehle et al 2016). Metalloproteinlerde bakır, esas olarak redoks döngüsü reaksiyonlarında yer alır ve moleküler oksijenle verdiği tepkimelerle oksidatif hasara karşı savunma mekanizmasına katkıda bulunur (Przybylik-Mazurek, Zagrodzki, Kuniarz-Rymarz 2011). Ayrıca, T4 üretimini uyarmakta ve vücudun kalsiyum seviyelerini kontrol ederek kan hücrelerinde aşırı T4 emilimini önlemektedir (Adedapo, Sonuga, Afolabi and Amosu 2014). Vücutta birçok enzimin yapısında bulunan Fe, O₂ ve elektron transportunda rol oynayan çeşitli önemli fonksiyonel proteinlerin ana bileşenidir (Erdal ve ark 2008, Dellal et al 2013, Stehle et al 2016). Dokularda Fe geri emiliminin düzenlenmesi ve Fe homeostazında T4 düzeyi önemlidir (Erdal ve ark 2008). Tüm bu elementlerin bozulmuş seviyeleri endokrin sistemi olumsuz etkilemektedir. Özellikle, oksidan-antioksidan dengesinin ve bağışıklık fonksiyonlarının bozulması, HT içeren farklı tiroid bozukluklarının olası faktörleri olarak kabul edilmektedir (Przybylik et al 2011). Literatürde, tiroid fonksiyonlarında eser elementlerin rolünü araştıran çok sayıda araştırma olmasına karşın HT'nin patogenezi ile ilişkilerinin varlığını incelediği az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunlarda da çelişkili bulgular bildirilmektedir. Çalışmamızda, HT'li hastalarda, tiroid fonksiyonları ile ilişkili oldukları bilinen bazı eser elementlerin, Se, Zn, Cu ve Fe, serum düzeyleri ile oranları araştırılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalıkların ortaya çıkışı ve ilerlemede eser elementlerin direkt

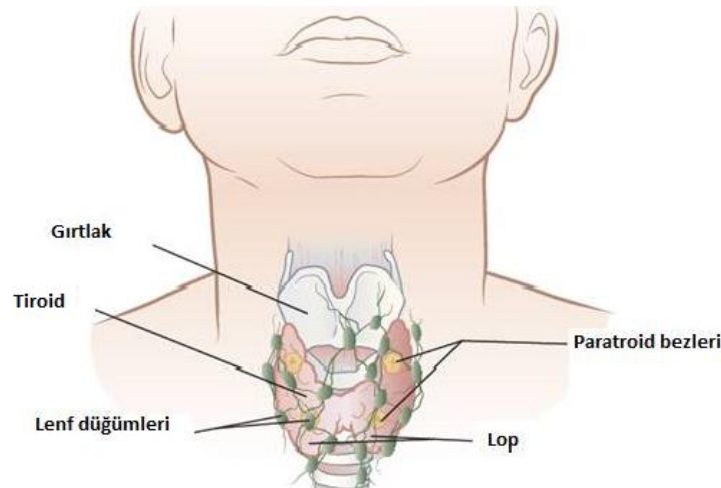
serum düzeylerinden çok oranlarının yol gösterici olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda bu eser elementlerin oranlarını değerlendirerek HT'nin etiopatogenezindeki rolünü incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

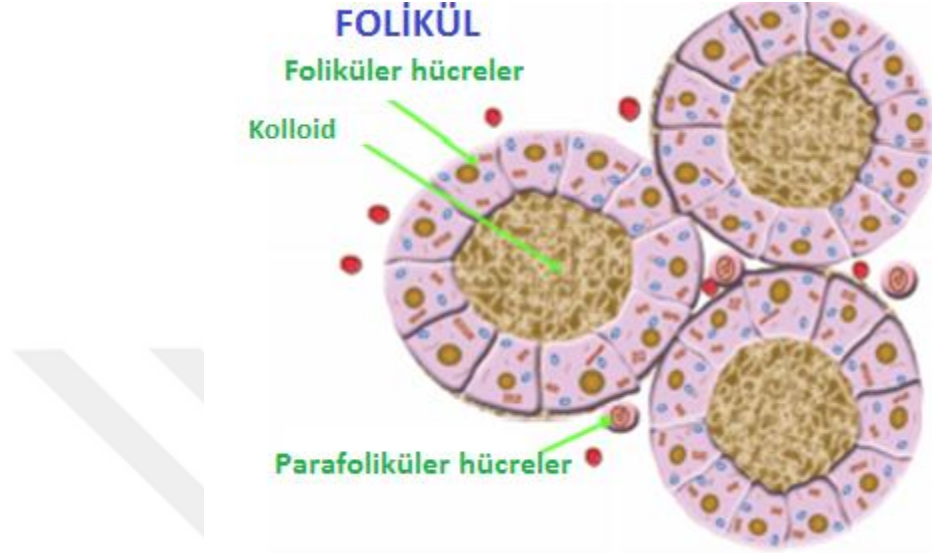
2.1. TİROİD BEZİ

Vücuttaki en büyük endokrin organ olan tiroid bezi, krikoid kıkırdağın 1-2 cm altında bulunan istmus ile larenks ön yüzüne yerleşmiş, kelebek şeklinde ve yetişkinde ortalama 15-20 g ağırlığında olan bir organdır (Şekil 1). Embriyolojik gelişimi dil kökünde olmakta ve orta hat boyunca inerek yerine yerleşmektedir. Tiroid bezi, trakeanın hemen önünde bulunan sağ ve sol loblar, istmus ve bazen de troglossal duktusun bir kalıntısı olan piramidal lobdan oluşan bir bezdir. Tiroid dokusu 5 mL/g/dak kan akışına sahip yüksek vaskülarize bir organdır. Her ne kadar tiroid vücut ağırlığının yaklaşık %0,4'ünü temsil etse de, toplam kan akışının %2'sini oluşturmaktadır. Bez, otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik bölümlerinden lifler almaktadır. Sempatik lifler servikal gangliyadan türetilirler ve bezlere kan damarları boyunca girerler. Parasempatik lifler vagustan türetilir ve laringeal sinirlerin dalları tarafından bezlere ulaşır (Çakır ve Sağlam 2012, Rhoades and Bell 2012).



Şekil 1. Tiroid bezi (<https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/about-your-thyroid-surger> Erişim tarihi: 01.04.2019).

Mikroskopik olarak incelendiğinde tiroid bezi 200 mikron çapında ve ortalama 2-40 folikülden oluşan lobüllerden oluşmaktadır. Erişkin bireyin tiroid bezinde yaklaşık olarak 3×10^6 folikül olduğu belirtilmektedir. Foliküller lümeninde kolloid bulunan, tek katlı epitel hücre tabakası ile örtülmüş sferik şeklindeki yapılardır (Şekil 2).



Şekil 2. Tiroid folikülü, kolloid ile dolu ve bazı parafoliküler hücreler
<http://people.upei.ca/bate/Chap15.pdf> Erişim tarihi: 01.04. 2019).

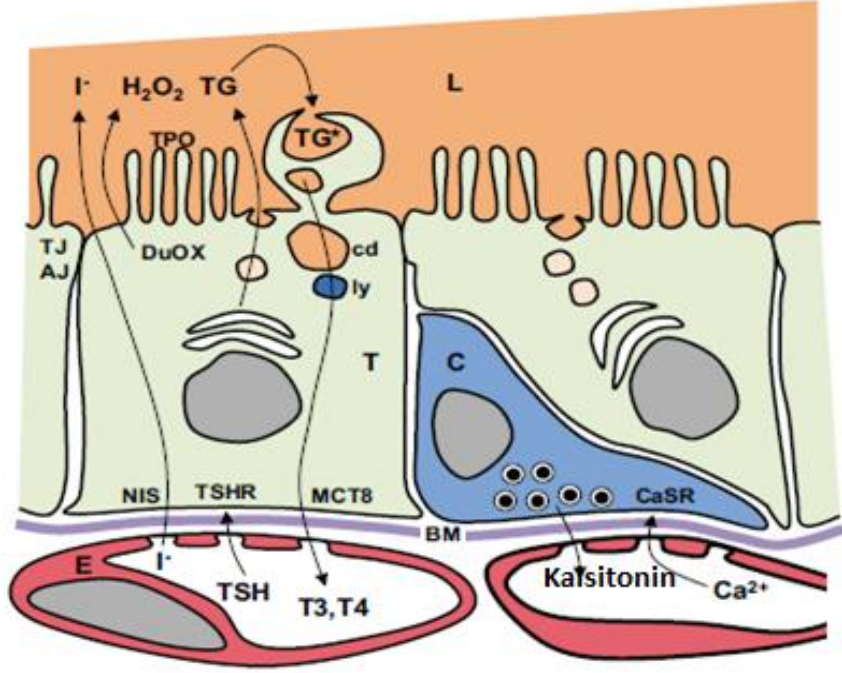
Tiroksin (T4) ve triiyodotronin (T3) üretimi ve salgılanması tiroid folikül hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Folikül hücrelerinin duvarında çok az sayıda kalsitonin sentezleyen ve salgılayan parafoliküler hücre bulunmaktadır. Paratiroid bezinden salgılanan parathormon ile birlikte kalsitonin vücudun kalsiyum miktarının ayarlanmasında görev almaktadır (Erdoğan 2006, Rhoades and Bell 2012).

Tiroid bezinin yapısını başlıca folikül adacıkları oluşturmaktadır. Folikül yapısını lümeninde kolloid bulunan tek katlı epitel hücreleri oluşturmaktadır. Tirozin aminoasiti ve iyot molekülü tiroid hormonunun yapısını oluşturmaktadır. Sentezlenen tiroid hormonları tiroglobuline (Tg) bağlı olarak kolloid içinde depo edilmektedir (Boron and Boulpaep 2016, Rhoades 2017).

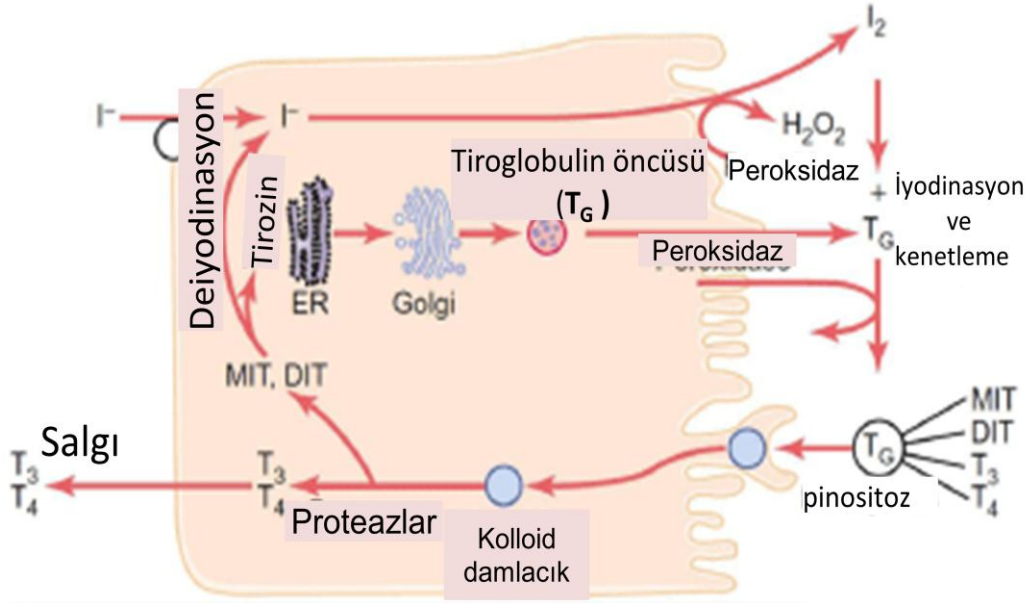
2.1.1. Tiroid Hormonları

Bir eser element olan iyot (I) tiroid hormonlarının ana yapısını oluşturmaktadır. Tiroid hormonlarının sentezi, vücuda giren I miktarının yeterli olması, tiroid bezi içindeki iyot metabolizmasının normal olması, iyot için reseptör bir protein olan Tg'nin yeterli sentezi gibi birçok faktörden etkilenmektedir (İliçin, Biberöglü, ve Süleymanlar 2012).

Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu çeşitli aşamalara bağlıdır (Şekil 3). İlk aşamada tiroid hücreleri I'yı plazmadan aktif transport yoluyla almaktadır. Bu aşamada tiroid hücre membranında bulunan Na⁺/I simporter (NIS: sodyum/iyot simporter) proteini görev yapmaktadır. Tiroid içine giren I, tiroid peroksidaz enzimi aracılığı ile oksidasyona uğramakta ve folikül hücreleri tarafından sentezlenen glukoprotein yapısında bir molekül olan Tg üzerinde tirozil rezidülerine bağlanmaktadır. Bu aşamada oluşan iyodotirozin molekülleri olan monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) hormonal yönden aktif değildir. Daha sonra iyodotirozin molekülleri hormonal yönden aktif olan iyodotironinleri oluşturmaktadır. Bunların başlıcaları L-tiroksin ve 3,5,3-triiodo-L-tironin'dir. Tiroglobulin, proteazlar vasıtası ile hidrolize uğrar ve açığa çıkan triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) tiroid hormonları dolaşıma salınmaktadır. Dolaşımdaki T4'ün tümü ve T3'ün ise %20'si tiroid bezinde üretilmektedir. Karaciğer ve böbrekte T3'ün büyük bir kısmı 5'-deiyodinaz enzimi aracılığı ile T4'ün deiyodinasyonu sonucu oluşturulmaktadır. Tiroid hormon reseptörlerine T3'ün afinitesi T4'ten 4-10 kat daha fazladır. Bu nedenle tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün hücrel etkileri sonucunda oluşmaktadır (Şekil 4) (Erdoğan 2006, İliçin ve ark 2012).



Şekil 3. Tiroid Hormon Sentezi (Nilsson and Henrik 2017).



Şekil 4. Tiroid Metabolik Hormonları (Guyton and Hall 2006).

Vücuttaki biyolojik işlevin devam etmesinde tiroid hormonları büyük öneme sahiptir. Bu işlemlerden bazıları hücre solunumu, total enerji kullanımını, dokuların büyümesi ve gelişmesidir (Kayaalp ve Gürlek 2002, Kaba 2013).

Tiroid hormonlarının kanda belli değer aralığında bulunması vücut hemostazı için gereklidir. Normal aralıktaki bu duruma ötiroidi, normal değerlerden yüksek olmasına hipertiroidi, normal değerlerin altında olmasına hipotirodi olarak adlandırılmaktadır. Kanda bulunan T3 ve T4 seviyeleri “*hipotalamo-hipofiz- tiroid aks*” tarafından kontrol edilmektedir. Stres, metabolik gereksinim, hastalık, düşük T4 ve daha az oranda düşük T3 gibi dış uyarılara cevap olarak hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılanmaktadır. Hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormonu (TSH) salgılaması TRH tarafından uyarılmaktadır. TSH hormonu tiroid bezini T4, T3 sentezlemesi ve depo haldeki hormonların dolaşıma salgılaması için uyarmaktadır (Little 2006, Saranac et al 2011, Akçakaya, Koç ve Ferhatoğlu 2012, Kaba 2013).

T4 hormonu, hipofiz hücreleri tarafından sekrete edilen TSH salınımını regüle etmektedir. Tiroid hormonlarının serumda artışı sonucundan hipofizden TSH salgılanmasını inhibe edilmektedir. Dolaşımdaki tiroid hormon seviyesine duyarlı olan TSH salgısı, dolaşımdaki T4 düzeyinin hafif değişikliğinde salgısını logaritmik katlar şeklinde değiştirmektedir. Uyku, stres ve soğuk TSH salgılanması artırarak tiroid bezinden hormon sentezi ve salgılanmasını artırırken, somatostatin, dopamin, büyüme hormonu ve glukokortikoidler ise TSH’ı baskılayarak tiroid hormon sentezini azaltmaktadır. Ayrıca tiroid hormonu sentez ve sekresyonunu yüksek serum iyot konsantrasyonu durumunda baskılanmaktadır (Wier and Farley 2006, Akçakaya ve ark 2012, Kaba 2013).

Dolaşımdaki T4 ve T3 hormonlarının büyük kısmı plazma proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır. Serumda tiroid bağlayan asıl protein, tiroksin bağlayan globulin (TGB)’dir. TGB proteini T4’ün %70’ini ve T3’ün %75- 80’ini bağlamaktadır. Ancak T4’ün sadece %0,02- 0,03’ü, T3’ün ise %0,3’ü serbest olarak bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının fonksiyonları ve metabolizması hücre içinde gerçekteşmekte ve hücre içine tiroid hormonlarının serbest şekli geçmektedir. Tiroid hormon reseptörleri ise hücre çekirdeğinde ve mitokondride bulunmaktadır. Tiroid hormonları katabolizması karaciğerde gerçekteşmektedir. Glukuronik asit sülfatla konjüge edilmekte, glukuronat konjüгатları karaciğerden safrayla, sülfat konjüгатları ise böbrekten idrarla atılmaktadır (Boelaert and Franklyn 2005, Erdoğan 2006, Kaba 2013).

2.1.1.1. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları Hipotiroidi

Hipotiroidi tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen klinik bir tablodur. Tiroid bezinde salgı eksikliği nedeniyle oluşan hipotiroidiye primer hipotiroidi denir. Tiroid hormonunun sentezinin eksikliği; iyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, bazı ilaçların kullanımı, tiroidektomi, atrofik tiroidit gibi sebeplerden kaynaklanabilmektedir. Tiroid hormonları eksikliğiyle genel olarak metabolik işlevlerde yavaşlama görülmektedir. TSH salgısının yetersizliği sonucu gelişen hipotiroidi ise sekonder hipotiroidi olarak adlandırılmaktadır. Hipofiz tümörleri, hipofiz cerrahisi, radyoterapi sekonder hipotiroidi nedenlerindedir. Ayrıca serbest tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda iken TSH yüksek olan durum subklinik hipotiroidi olarak adlandırılmaktadır (Desai 1997, Kabalak 2009, Sağlam ve Çakır 2012).

2.1.1.2. Hipertiroidi

Tirotoksikoz kaynağının ne olduğunun bir önemi olmaksızın tiroid hormon fazlalığını ifade eden bir terimdir. Hipertiroidi, tiroid bezinin normalden fazla çalışarak aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesi durumunu tanımlamaktadır. Primer hipertiroidi sebepleri arasında toksik multinodüler guatr, graves hastalığı, toksik adenom bulunmaktadır. Sekonder hipertiroidi sebepleri ise TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonuna direnç sendromu, gestasyonel tirotoksikozdur. TSH'nin baskılanması ile birlikte normal T3, T4 düzeyinin görüldüğü duruma da subklinik hipertiroidi denilmektedir (Kabalak 2009, Bahn et al 2011, Sağlam ve Çakır 2012).

2.1.1.3. Guatr

Tiroid bezinin normal boyutunun üstünde olması guatr olarak tanımlanmaktadır. Tiroid dokusunda nodülün bulunmaması ve hipertiroidi tablosunun olmaması durumu diffüz ötiroid guatr olarak adlandırılmaktadır. Diffüz ötiroid guatrın çoğunlukla nedeni iyot eksikliğidir.

Tiroid dokusunda nodüller yapıların oluşumu ile oluşan guatr türüne ise nodüler guatr denir. Sebepleri arasında iyot eksikliği olabileceği gibi, sporadik olarak da ortaya çıkabilmektedir (Kabalak 2009, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012, Sağlam ve Çakır 2012).

2.1.2. Tiroid kanserleri

Endokrin organ maligniteleri arasında en sık görülen tiroid kanserleridir. Papiller ve folliküler tiroid kanserleri erken evrede tespit edildiğinde prognoz iyi iken, anaplastik tiroid kanseri agresif seyirlidir ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (Kabalak 2009).

2.1.3. Tiroiditler

Tiroiditler, tiroid glandının virus, bakteri, mantar gibi infeksiyöz etkenler ile sistemik hastalıklar, radyoterapi, otoimmünite sebebiyle oluşan inflamatuvar veya benzeri tipteki bozukluklarıdır. Sınıflandırılması klinik seyrine göre akut, subakut, sessiz-ağrısız-postpartum ve kronik tiroiditler şeklinde yapılmaktadır. Kronik tiroiditlerin en çok görülen tipi HT'dir. Ayrıca, Riedel tiroiditi ve kronik süpüratif ve nonsüpüratif tiroiditler de bulunmaktadır (Lazarus and Braverman 1996, Pearce, Farwell and Braverman 2003).

2.1.4. Hashimoto Tiroiditi

Hakaru Hashimoto tarafından 1912 yılında otoimmün bir tiroidit olarak tanımlanan HT kronik otoimmün tiroidit veya kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılmaktadır. Hashimoto hastalığı olarak bilinmektedir. HT organa özgü olan otoimmün hastalıkların bir örneğidir (Stathatos and Daniels 2012, Nalbant, Aydın, İlçe ve Cinemre 2016).

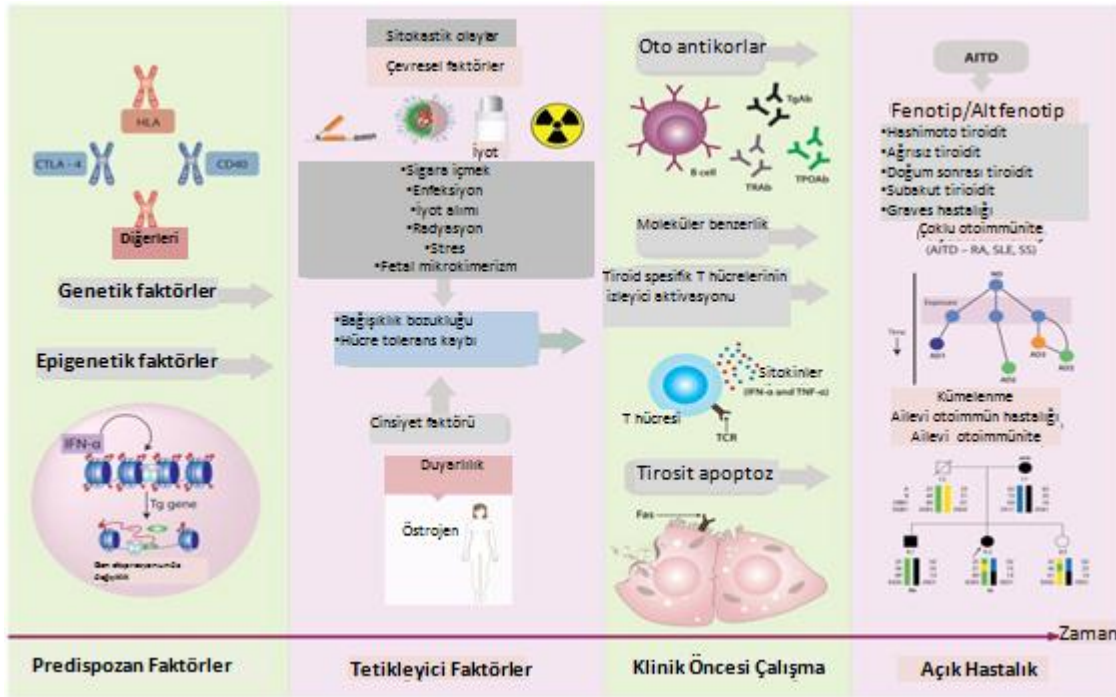
2.1.5. Epidemiyolojisi

Hastalığın prevalansı % 0,1 civarındadır, yaşla birlikte artarak yaşlı kadınların % 40'ını etkilemektedir. Diyetle aşırı iyot tüketimi olan ülkelerde hastalığın insidansı % 1,3 iken, yeterli iyot tüketimi olanlarda yaklaşık olarak % 1 civarındadır. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir. HT 40'lı yaşlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Bu hastalık ailelerde bazen bazen tek başına bazen de graves hastalığı ile birlikte görülmektedir (Jacobson, Gange, Rose and Graham 1997, Anaya, Shoenfeld, Rojas-Villarraga et al 2013).

2.1.6. Risk Faktörleri

Hipotiroidinin en sık görülen nedeni olan HT, serum tiroid antikorlarının yüksekliği ile birlikte guatr ile karakterize tiroiditlerin en sık görülen tipidir. HT'nin gelişimindeki risk faktörleri arasında çevresel koşullar ve genetik yatkınlık bulunmaktadır (Şekil 5) (Gullu 2011, Ecemiş ve Çolak 2012).

Genetik faktörler arasında insan lökosit antijenleri (HLA), tiroid spesifik genler (TSHR, Tg) ve immünoregülatör genler (CTLA4, PTPN22, FOXP3, CD25, CD40, FRCL3) bulunmaktadır (Gullu 2011, Nalbant ve ark 2016).



Şekil 5. Otoimmün Tiroid Hastalıklarında Risk Faktörleri (Anaya, Hoenfeld and Rojas Villarraga, 2013)

HT’de immünolojik saldırı meydana gelmektedir. Bu saldırı uyarıcı olmaktan çok agresif ve yıkıcıdır. HT’de iki çeşit atrofik farklılığa rastlandığı bildirilmektedir. Bu çeşitliliğin birincisinin sebebi HLA-DR3 gen kalıtımı, diğerinin ise guatr formda HLA-DR5 genle ilişkili olabileceği bildirilmektedir. HT’ye duyarlı olan genler ile ilgili olarak, büyük doku uygunluk kompleksi olmayan sınıf II genleri araştırılmıştır. T hücreleri aracılı immün fonksiyonların ana negatif regülatörü olan sitotoksik T lenfosit antijen-4 ile HT arasında bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. Ayrıca otoimmün tiroid hastalığında çinko-parmak geni tiroglobulin geni ve protein tirozin fosfataz-22 geni ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (Anaya et al 2013).

Hastalığın gelişiminde etkili olan faktörleri incelemek üzere monozygotik ikizlerde yapılan otoimmün hipotiroidizm çalışmalarında uyum oranının düşük olduğu bu nedenle çevresel faktörlerin etiyolojik olarak önemli olduğu belirtilmektedir. Çevresel faktörler bakımından, yüksek iyot alımı, Se eksikliği, tütün dumanı gibi kirleticiler, kronik hepatit C gibi bulaşıcı hastalıklar ve bazı ilaçlar, otoimmün tiroidit gelişiminde rol oynamaktadır.

Otoimmün sürece genetik olarak duyarlı olan bireylerde uzun süreli iyot alımı tiroglobülinin iyotlaşmasına neden olmaktadır. Se eksikliği, glutatyon peroksidazları içeren selenoproteinlerin aktivitesini azaltır, böylece hidrojen peroksit konsantrasyonunun artışı sonucunda enflamasyon ve hastalık görülebilir (Brix, Kyvik and Hegedus 2000, Duntas 2008, Anaya et al 2013).

2.1.7. Tanı Kriterleri

Klinik Tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde difüz genişleme tipik klinik bulgudur. Ultrasonografi (USG) incelemesinde tiroid glandında büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir. İyi sınırlı olmayan yalancı nodüller izlenebilmektedir. Tanı, klinik bulgular ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi sonucunda konulmaktadır.

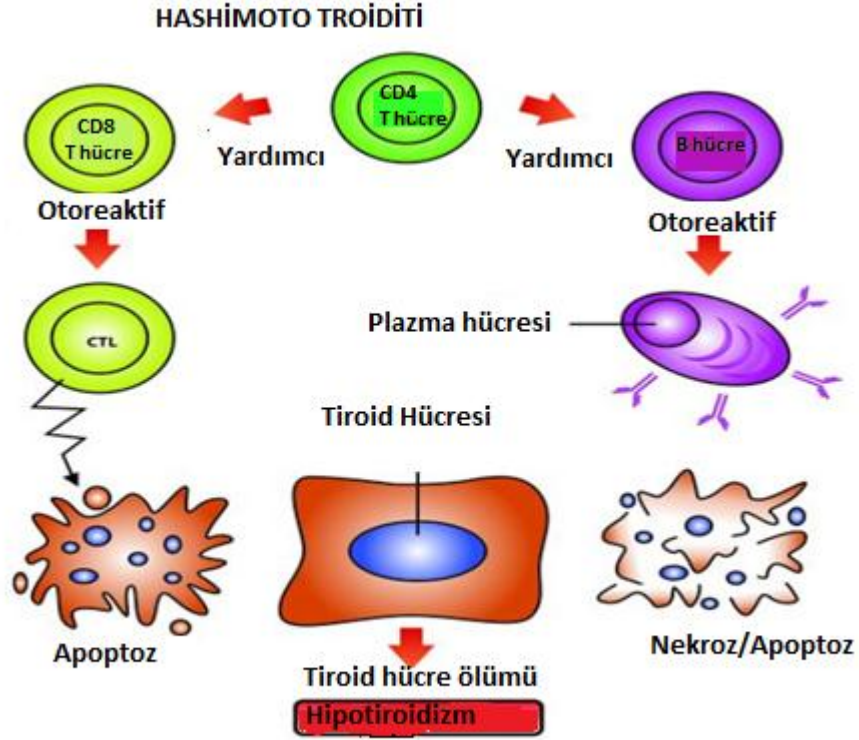
Tanıda kullanılan klinik bulgular, guatr gibi diğer nedenleri ekarte edildikten sonra tiroid bezinin diffüz genişlemesidir. Tanı için USG veya bilgisayarlı tomografi (BT) incelenmesi istenebilmektedir. USG Hashimoto hastalığının teşhisine yardımcı olarak, tipik bir otoimmün enflamasyon paterninin yanı sıra tiroidin büyüklüğü hakkında bilgi vermektedir. Hashimoto hastalığının bazı vakalarında büyük bir guatrın yerini ve derecesini inceleyerek guatrın etrafındaki yapılar üzerinde etkisini göstermek için BT kullanılmaktadır.

Tanıda kullanılan laboratuvar bulguları ise Anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği, anti-tiroglobülin antikor pozitifliğidir. HT tanısı için klinik ve laboratuvar bulgulardan en az bir tanesinin varlığı yeterlidir. Klasik prezantasyon büyük tiroid bezi, anti-TPO/anti-TG antikor pozitifliği ve ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur (Hashimoto's Disease National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid çalışma grubu. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2012, <http://tekinakpolat.com/wp-content/uploads/2016/11/tiroid-endokrin-kilavuz.pdf>, Erişim tarihi:01.04.2019).

2.1.8. Patogenezi

HT, tiroid bezinde otoimmün aracılı yıkımının sebep olduğu apoptoz sonucunda kademeli tiroid fonksiyon kaybına ve/veya guatr ile karakterizedir. Patogenezin açıklanmasında çeşitli mekanizmalar önerilmektedir. Bunlardan birincisi endojen proteinlerle yapısal benzerlikleri bulunan bir antijene karşı gelişen immün reaksiyondan hastalığın kaynaklandığı düşünülmektedir (Rocchi, Rose and Caturegli 2008).

İkinci olarak, tiroide ulaşan bir virüs veya tiroide spesifik olmayan lenfositlerin virüs tarafından aktifleştirilmesi sonrasında tiroid-spesifik T hücrelerini aktive eden ve enflamatuvar reaksiyonu destekleyen sitokinlerin salınımına neden olmasıdır. Üçüncüsü, HT'li hastaların tiroid folikül hücreleri tarafından eksprese edilen HLA-II antijenleridir. IFN- γ , virusler veya aktive edilmiş T hücreleri bu moleküllerin ekspresyonunu indükleyebilir. HLA-II eksprese eden tiroid hücreleri profesyonel olmayan antijen sunan hücreler haline gelmektedir. Dördüncüsü, tiroid hücre apoptozudur. Otoimmün tiroiditte, antijen sunan hücrelerden IL-1 gibi sitokinlerin üretimi ve Th1 hücrelerinin Fas ve Fas ligandının ekspresyonunu indükleyerek tiroid hücrelerinin kendi apoptozunu indüklemesidir (Şekil 6) (Neufeld, Platzer and Davies 1989, Khoury, Pereira and Greenspan 1991, Giordano et al 1997).



Şekil 6. Hashimoto tiroidi (<https://healevate.com/solutions-to-the-real-root-causes-of-hypothyroidism/> Erişim tarihi: 01.04.2019).

HT, guatröz otoimmün tiroidit ve atrofik otoimmün tiroidit olmak üzere iki şekilde görülebilmektedir. Lenfositlerin tiroid bezi antijenlerine duyarlılığının artması, bu antijenlere karşı gelişen otoantikorların meydana gelmesi ile karakterize edilen immünolojik bir hastalıktır (Cooper 1990, Ecemiş ve Çolak 2011, Gullu 2011, Nalbant ve ark 2016).

Supresör T hücrelerindeki genetik bozukluk HT'de hücrel immunitenin bozulmasına, supresör T lenfositlerinin yardımcı T lenfositlerini suprese edememesine sebep olmaktadır. Ayrıca, aktive olmuş B lenfositleri de tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikorlar oluşturmaktadır. Lenfositler tarafından infiltre edilen tiroid bezinde hasar gelişmekte ve hormon üretimi bozulmaktadır. Tiroid yapısında hasara sebep olan yoğun B lenfosit ve sitotoksik T hücre infiltrasyonudur. Tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline (Tg) karşı tiroid antikorları oluşmaktadır. Hastalığın erken evresinde Tg antikoruna belirgin olarak artarken, TPO antikorunun artışı daha azdır. Sonraki dönemde Tg antikoruna azalmakta, TPO antikoruna ise yıllarca pozitif olarak kalmaktadır. HT sıklıkla

asemptomatik olmasına rağmen bazı hastalarda boyunda sıkışma ve dolgunluk hissi görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık % 20'sinde tanı anında hipotiroidizm bulunmaktadır (Cooper 1990, Slatosky, Shipton and Wahba 2000, Pearce, Farwell and Braverman 2003, Nalbant ve ark 2016).

Hashimoto hastalarda sıklıkla guatr ile birlikte ötiroidizm veya hipotiroidizm görülmektedir. İleri yaşlarda ciddi hipotiroidizm ile birlikte atrofik tiroid bezi bulunabilmektedir. İleri evrede tipik olarak atrofik tiroid bezi yetersizliği bulguları dikkati çekmektedir. HT'li hastalarda bezin otoimmün hasarına bağlı tirotoksikoz durumu görülebilmektedir. Tirotoksik fazdan sonra geçici hipotiroidizm, sonrasında ötiroidizm ve kalıcı hipotiroidizm oluşmaktadır. HT'de sublinik hipotiroidizm zamanla hipotiroidizme dönüşebilmektedir. Başlangıç döneminde TSH ve antikor yüksekliğindeki artış ne kadar fazla ise o kadar hipotiroidizm gelişme riski artmaktadır (Cooper 1990, Uysal 1990, Özata M. Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım 2005, Ecemiş ve Çolak 2011).

2.1.9. Eser Elementlerin Organizmadaki Rollerini

Eser elementler organizmanın birçok fizyolojik sürecinde önemli rollerini bulunmaktadır. Bu elementlerden bazıları enzimle katalizlenen reaksiyonlarda substrat moleküllerinin spesifik son ürünlere dönüşmesini kolaylaştırdıklarından dolayı gereklidir. Bazı elementler ise redoks reaksiyonlarında elektron alarak veya vererek metabolik enerjinin oluşumu ve kullanımında birincil öneme sahiptir. Eser elementlerin bazılarının ise yapısal rollerini bulunmakta ve önemli biyolojik moleküllerin kararlılığından sorumludur. Ayrıca, bazı eser elementlerin biyolojik süreçlerde önemli etkileri bulunmaktadır (Erdal ve ark 2008, Prashanth, Kattapagari, Chitturi, Baddam and Prasad 2015, Al-Fartusie and Mohssan 2017).

Çinko (Zn), esansiyel bir eser element olmasının yanında fazla miktarda alındığında toksik etki de gösterebilmektedir. Metabolizma ve hücre büyümesinde rol alan bazı enzimler için kofaktör olarak işlev gören temel eser elementlerden biridir. Zn'nin, birçok enzimin bileşeni olarak proteinlerin, karbonhidratların, lipidlerin ve enerjinin metabolizmasında rolü bulunmaktadır. Birçok biyokimyasal yolda önemli rolü

bulunan Zn elementi, vücut sistemlerinin çoğunun sağlıklı çalışması için de gereklidir. Bağışıklık sistemi ve enfeksiyonakarı direnç için çok önemlidir (Osredkar and Sustar 2011, Prashanth, Kattapagari, Chitturi, Baddam and Prasad 2015, Al-Fartusie and Mohssan 2017).

Zn, bağışıklık sisteminde rol alan hücrelerin, nötrofillerin ve öldürücü hücrelerin gelişimi ve işlevi için önemlidir. Zn eksikliği, fagositoz ve sitokin üretimini, makrofajların, T ve B lenfosit hücrelerinin büyümesi ve işlevlerini etkilemektedir. Ayrıca Zn antioksidan özelliği sayesinde bağırsaklarda meydana gelen sindirim olayları sırasında serbest radikallerin neden olduğu hasarın önlenmesinde rol oynamaktadır. Zn'nin protein ve DNA sentezinde, insülin aktivitesinde, yumurtalıkların ve testislerin metabolizmasında ve karaciğer fonksiyonunda da önemli rol oynamaktadır (Prasad 2008, Osredkar and Sustar 2011, Prashanth et al 2015).

Zn yaraların iyileşmesinin yanı sıra enfeksiyonlara karşı direnç oluşmasında katkı sağlayan elementlerden biridir. İmmun sistem fonksiyonlarının yanı sıra hücre rejenerasyonunda da önemli rol oynamaktadır. Biyolojik membran stabilitesinde etkinliği, enzimleri aktive etme yeteneği, oksin hormonunun sentezi gibi fonksiyonları nedeni ile direkt olarak verimi ve kaliteyi etkileyen bir elementtir. Çocuk hastalıklarında ve ölümlerinde Zn eksikliğinin önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Hambidge 2000, Ülger ve Coşkun 2003, Mendil 2006).

Cu, insan metabolizmasında, hücresel solunum, radikal detoksifikasyonu, nörotransmitter sentezi, Fe metabolizması gibi birçok fizyolojik işlevlerde görev alan çok sayıda metabolik enzimin kofaktörüdür. Birçok fizyolojik görevde rol alan bu elementin metabolizması bozulduğunda hücre hasarı gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle vücutta belirli düzeyde tutulması gerekmektedir. Bu da emilim, dağılım ve atılımının dengede olması ile sağlanmaktadır (Danks et al 1995, Ferenci 2004).

Cu, sitokrom oksidaz, monoamin oksidaz, katalaz, peroksidaz, askorbik asit oksidaz, laktaz, tirozinaz ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi birçok enzimin temel bileşenlerinden biridir. Ayrıca, çeşitli enzimlerde bulunan Cu birçok metabolik

reaksiyona katılmaktadır. Cu, hematolojik ve nörolojik sistemler için gerekli olan temel mikro besinler arasında bulunmaktadır. Kemik oluşumu ve büyümesi, sinir sistemlerinde miyelin kılıflarının oluşumu, Fe'nin hemoglobine bağlanması, gastrointestinal sistemden emilimi ve dokulardan plazmaya aktarılması için Cu elementi gereklidir (Angelova, Asenova, Nedkova and Koleva-Kolarova 2011, Prashanth et al 2015, Al-Fartusie, Mohssan 2017).

Fe yaşamsal öneme sahip olan esansiyel bir elementtir. Elektron alıp verme özelliği ile oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer almaktadır. Fe aynı zamanda büyüme, gelişme, normal hücresel işleyiş ve bazı hormonların ve bağ dokularının sentezi için de gereklidir. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için de gereklidir.

Taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) formda bulunmaktadır. Fe elementi elektron değişimi, redoks aktivitesi için gereklidir. Ancak, fazlalığı durumlarında oluşan serbest Fe, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açmaktadır. Antioksidanlar tarafından detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri özellikle de hidrosil radikalleri hücresel elemanlar için zararlı ve toksiktir. Bu nedenle Fe'nin serbest olmaması gerekmektedir. Transferinle taşınan, ferritinde depolanan Fe'nin organizmada konsantrasyonu denetim altında tutulmaktadır.

Vücuttaki Fe elementinin büyük miktarı akciğerlerden dokulara oksijeni taşıyan bir eritrosit proteini olan hemoglobinle birlikte bulunmaktadır. Fe ayrıca kaslara oksijen sağlayan bir protein olan miyoglobinin temel bileşenlerinden biridir. Organizmada Fe'nin % 60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, % 10'u da miyoglobinde, sitokromlarda ve Fe içeren enzimlerde bulunmaktadır. Kalan % 20-30'luk kısmı gereğinde kullanılmak üzere karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında depolanmaktadır (Hider and Kong 2013, Prashanth et al 2015, Al-Fartusie and Mohssan 2017).

Se, insanlar için esansiyel bir elementtir. Enzim aktivitesinin korunması amacıyla serbest radikallere karşı koruyucu rolü bulunmaktadır. Se organik ve inorganik olmak üzere 2 farklı yapıda bulunmaktadır. İnorganik yapılarda selenat ve selenit, organik yapılarda ise selenosistein ve selenometiyonin şeklinde bulunmaktadır. Selenometiyonin insanlarda bulunmakta ve bitkisel kaynaklıdır. Bu formu organizmada sentezlenemez, diyetle alınır ve Se deposu olarak vücutta görev yapmaktadır. Selenosistein DNA tarafından şifrelenmiş yirmi birinci aminoasit olan sisteinin Se içeren organıdır. Hücre içinde yükseltme ve indirgenme reaksiyonlarında yer alan enzimlerin biyolojik olarak etkin kısmıdır. Selenosistein hayvansal kaynaklıdır. Selenosistein glutatyon peroksidaz, iyodotiroinin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W, tiyoredoksin redüktaz gibi selenoproteinlerin yapısında yer almaktadır. Se, glutatyon peroksidaz ve iyodotiroinin deiyodinaz enzimlerin bir bileşenidir ve önemli bir antioksidandır. Se'nin, T-lenfositlerinin bağışıklık tepkilerini arttırarak sağlıklı bir bağışıklık sistemi için önemli olduğu bildirilmektedir. Se, oksidasyon ve redüksiyon süreçlerinde katalizör olan birçok enzimin yapısında bulunmakta ve hücreleri oksidatif hasarlardan korumaktadır (World Health Organization Geneva 1996, Brown and Arthur 2001, Gao et al 2012, Prashanth et al 2015, Al-Fartusie and Mohssan 2017).

2.1.10. Eser Elementlerin Tiroid Bezinin Üzerindeki Roller

Eser elementler tiroid bezinin normal fizyolojisi için gereklidir. Eser elementlerin tiroid bezindeki konsantrasyonları diğer dokulara göre daha yüksektir.

Tiroid hormonları, eser elementlerden Zn ve Cu metabolizmasını etkilemektedir. Düşük Zn düzeyinin bazal metabolizma hızı ve serum serbest T4 düzeylerinin anlamlı derecede azalttığını ve yeterli Zn düzeyinin ise arttırdığı bildirilmektedir (Erdal ve ark 2008).

Tiroid bezi, diğer endokrin organlara benzer şekilde, kütle birimi başına en yüksek Se içeriğine sahip insan dokularındadır. Se, fizyolojik koşullar altında ve hastalık durumunda tiroid bezinde önemli rolleri bulunmaktadır. Selenoproteinler, hücresel antioksidan savunma sisteminde ve redoks kontrolünde tiroid bezinin aşırı hidrojen peroksit (H₂O₂) ve foliküllerinin tiroid hormonlarının biyosentezi için ürettiği reaktif

oksijen türlerinden korunmasında rol oynamaktadır (Erdal ve ark 2008, Kohrle and Gartner 2009).

Tiroid hücreleri hormon sentezi esnasındaki iyodinasyon işleminde H_2O_2 'nin oksidatif hasar yapıcı etkisine karşı selenoprotein içeren bir enzim olan glutatyon peroksidazın antioksidan etkisi ile korunmaktadır (Bal ve ark 2015).

Glutatyon peroksidaz gibi Se bağımlı enzimler, nitrik oksiti indirgenmiş halde tutmakta ve oksidatif strese karşı organizmayı korumaktadır (Erdal ve ark 2008).

Ayrıca Se elementinin tiroid hormon sentezinde, iyodotironin 5' deiyodinaz (İD)-1 enzimi aracılığı ile T4'ün T3'e dönüşümünde fonksiyonu bulunmaktadır. Se eksikliğinde İD-1 ve İD-2 içeren dokularda T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığı dolayısıyla T4/T3 oranının arttığı belirtilmektedir (Bal ve ark 2015).

Normal tiroid homeostazı için Zn'nin de önemli olduğuna dair görüşler vardır. Zn'nin tiroid fonksiyonlarındaki rolü açık olmamakla birlikte tiroid hormonların sentezi ve çalışması üzerinde etkileri olduğu bildirilmektedir. Tiroid hormonu bağlayıcı transkripsiyon faktörlerinin sistein kalıntılarına bağlı olan Zn elementi içermektedir. Ayrıca tiroid transkripsiyon faktörü 2 Zn içeren bir proteindir. Ayrıca Cu ve Fe düzeyleri ile T3 konsantrasyonu arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Arthur and Beckett 1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan bu tez çalışmasına Sakarya Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 35 HT'li hasta ve 28 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Çalışmalar Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapılmıştır (71522473/050.01.04/50). HT bulunan ve bu hastalıktan başka herhangi bir hastalığı bulunmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. İnflamatuvar ve otoimmün bir hastalığı bulunan, farklı bir endokrinolojik, kardiovasküler, metabolik hastalıklar nedeniyle takip edilen bireyler çalışmaya alınmamıştır. Aynı yaş grubunda ve herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturulmuştur.

3.1. KİMYASAL MADDELER, MALZEMELER VE CİHAZLAR

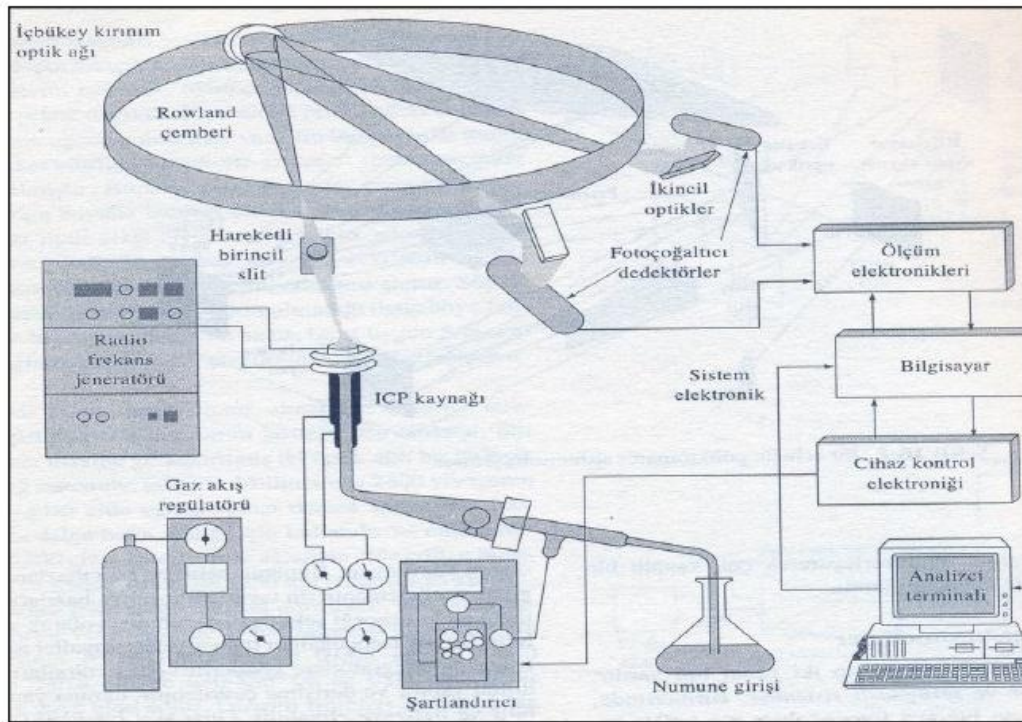
- İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrofotometresi (ICP-OES, Thermo iCAP 6000)
- Santrifüj (Hettich Micro 200R)
- Distile su üretim cihazı (Nüve NS 104)
- Otomatik pipetler (Eppendorf Research: 100-1000 µl, 20-200 µl)
- -20 °C derin dondurucu (Beko)
- -80 °C derin dondurucu (Nuaire)
- Eppendorf tüp (Greiner)
- Çeker Ocak (Termal Lab.)
- Cam tüpler
- Cam pipetler (5 ml, 10 ml)
- Bakır standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Demir standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Çinko standart çözeltisi (CHEM-LAB)
- Selenyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)

- Nitrik asit (Tekkim)
- Deiyonize su

3.2. ESER ELEMENT ÖLÇÜMLERİ

İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrofotometresi (ICP-OES, Thermo iCAP 6000)

Çalışmaya katılan her bireyden 5 ml venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri analiz edilmeye kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Serum örneklerinde indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrofotometresi (ICP-OES, Thermo iCAP 6000) ile Se, Fe, Cu ve Zn düzeyleri ölçüldü. Sistemin bölümleri Şekil 7'de gösterilmektedir (Uğurlu 2006).



Şekil 7. ICP-OES cihazı bölümleri

Elementin belirlenmesi için serum örnekleri 1:10 oranında % 0,3 HNO_3 (Tekkim) ile sulandırıldı. Zn, Cu, Fe ve Se elementlerinin düzeylerinin belirlenmesinde sırasıyla 206,200 nm, 324,754 nm, 259,940 nm ve 196,026 nm

dalga boyları kullanıldı. 1000 mg/L içeren bir stok solüsyonu kullanılarak 0,005, 0,010, 0,050, 0,250 ve 0,500 ppm konsantrasyonlarında 5 adet multielement standart solüsyonları 0,3 oranında HNO₃ içeren saf su (Nüve NS 104) ile hazırlandı. Serum örneklerine ait element düzeyleri µg/dl olarak ifade edildi. Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se ve Fe/Zn oranları her bir hasta için ayrı bir şekilde hesaplandı.

Örneklere ait Zn, Cu, Fe, Se element düzeyleri ICP-OES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy-iCAP 6000-Thermo) cihazı kullanılarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Eser Element Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Şekil 7’de şematik görünümü verilen ICP-OES çok düşük konsantrasyonda, yüksek hassasiyette elementlerin tayininin yapılabildiği bir cihazdır. İç içe geçmiş kuvars borulardan (torç) oluşan ICP enerji kaynağı (indüktif eşleşmiş plazma kaynağı) (4000-8000°K) argon gibi inert gazlar ile yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir gaz üretir. Ölçümü yapılacak olan numune plazmaya ulaştığında yüksek sıcaklıktaki plazma numunedeki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlar. Uyarılan elementlerin kendine özgü dalga boylarında ışık yaymasını sağlar. Yayılan bu ışığın şiddeti numune içerisindeki elementlerin konsantrasyonu ile orantılıdır. Her bir element için yayılan ışık dedektörü oluşturulan foto çoğaltıcı tüpler tarafından dedekte edilir. ICP-OES’de belirtilen element tayini yapmak için her bir elemente uygun aşağıda verilen dalga boyları seçilmiştir (Yörük 2008).

$\lambda_{Zn} = 206,200 \text{ nm}$

$\lambda_{Cu} = 324,754 \text{ nm}$

$\lambda_{Fe} = 259,940 \text{ nm}$

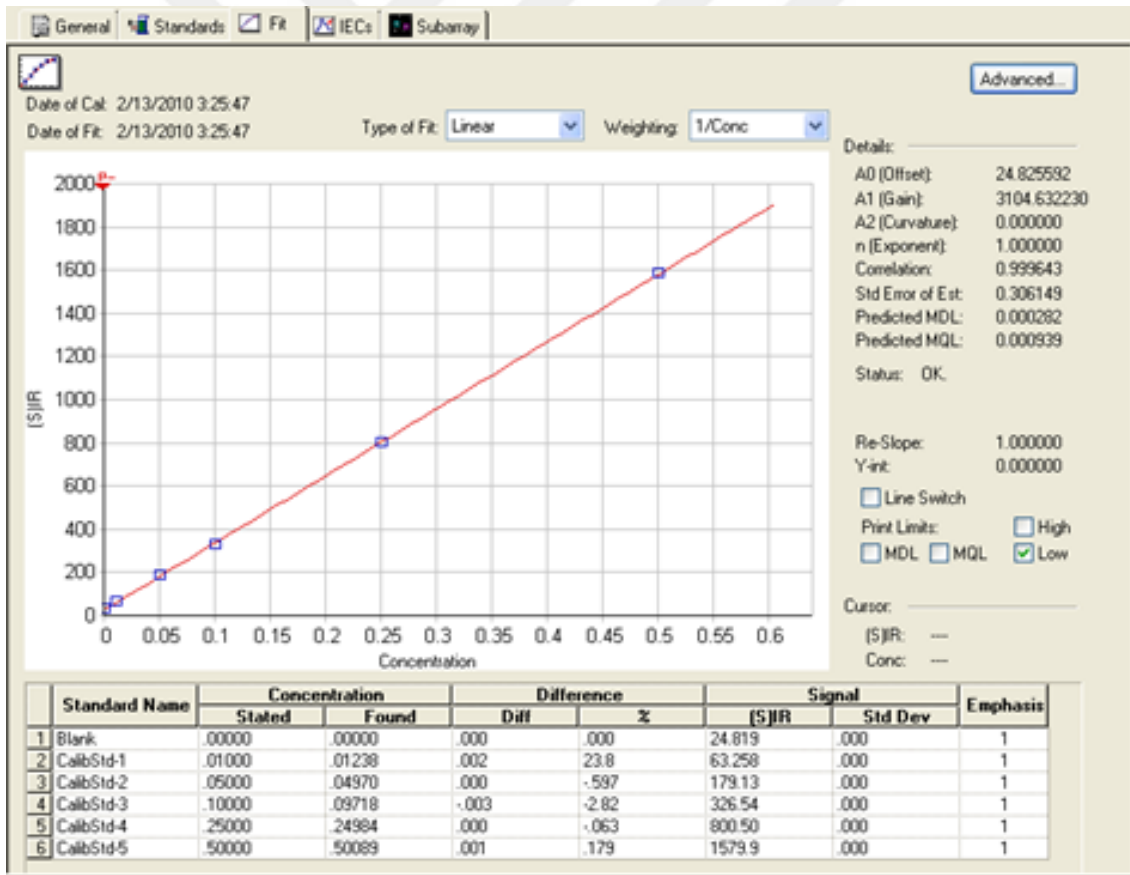
$\lambda_{Se} = 196,090 \text{ nm}$

Tayini yapılacak her bir elementin standart stok solüsyonlarından (1000 µg/dl) Tablo 1’de gösterilen çalışma standart çözeltileri hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve kör çözeltileri olarak deiyonize su kullanılarak Zn, Cu, Fe ve Se elementleri için kalibrasyon grafikleri çizildi. Şekiller sırasıyla aşağıda belirtildi (Şekil 8-11).

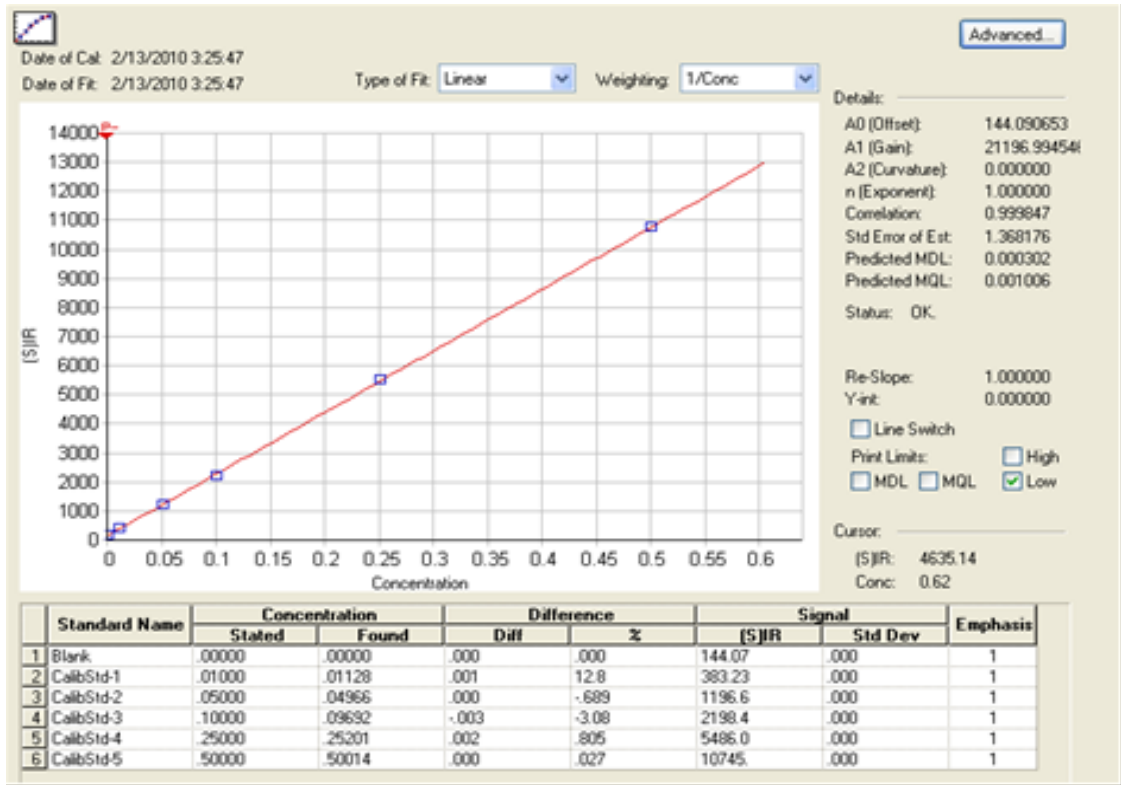
Ölçüme hazırlanan ICP-OES’de serum örneklerimizde eser elementlerin konsantrasyonları, bu standart eğrilerden yararlanılarak tayin edildi.

Tablo 1. Eser elementlerin standart değerleri.

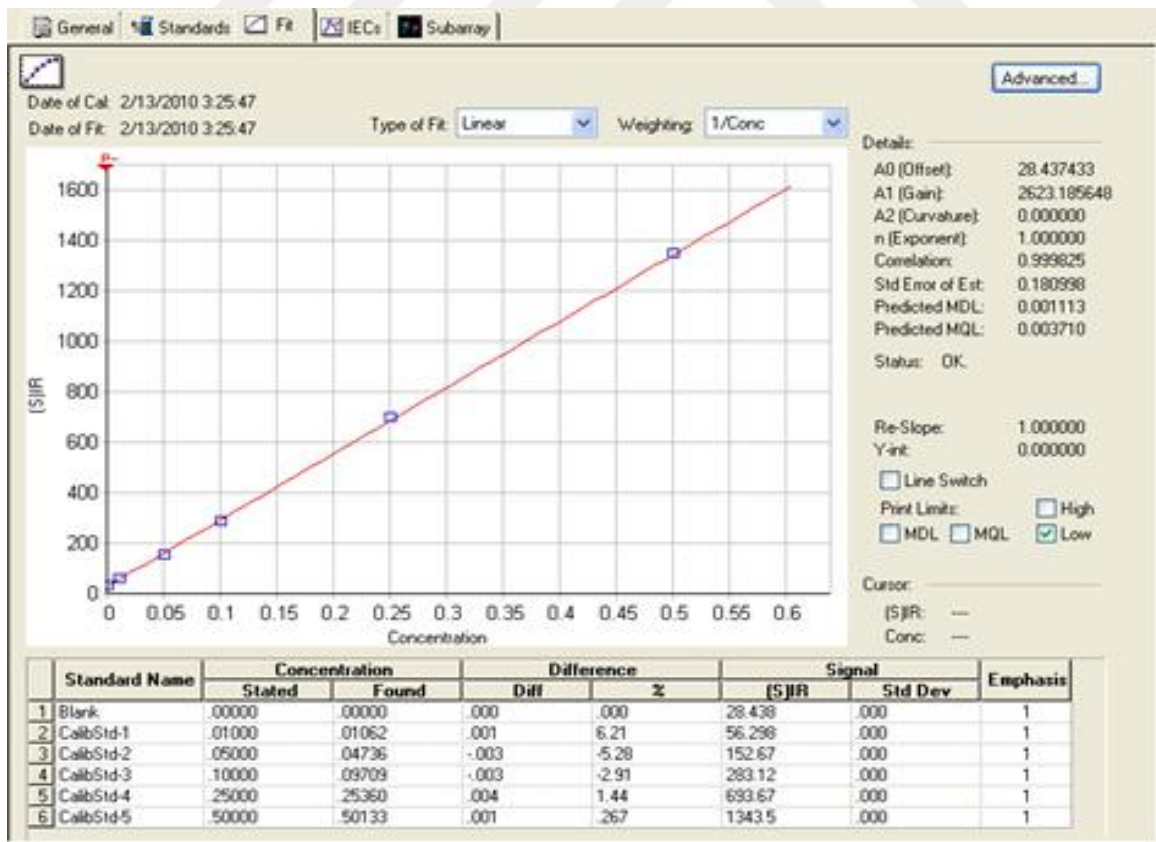
Metal	Standart 1	Standart 3	Standart 3	Standart 4	Standart 5
Zn	0,01 ppm	0,05ppm	0,10 ppm	0,25ppm	0,50 ppm
Cu	0,01 ppm	0,05 ppm	0,10 ppm	0,25 ppm	0,50 ppm
Fe	0,01 ppm	0,05 ppm	0,10 ppm	0,25 ppm	0,50 ppm
Se	0,01 ppm	0,05 ppm	0,10 ppm	0,25 ppm	0,50 ppm



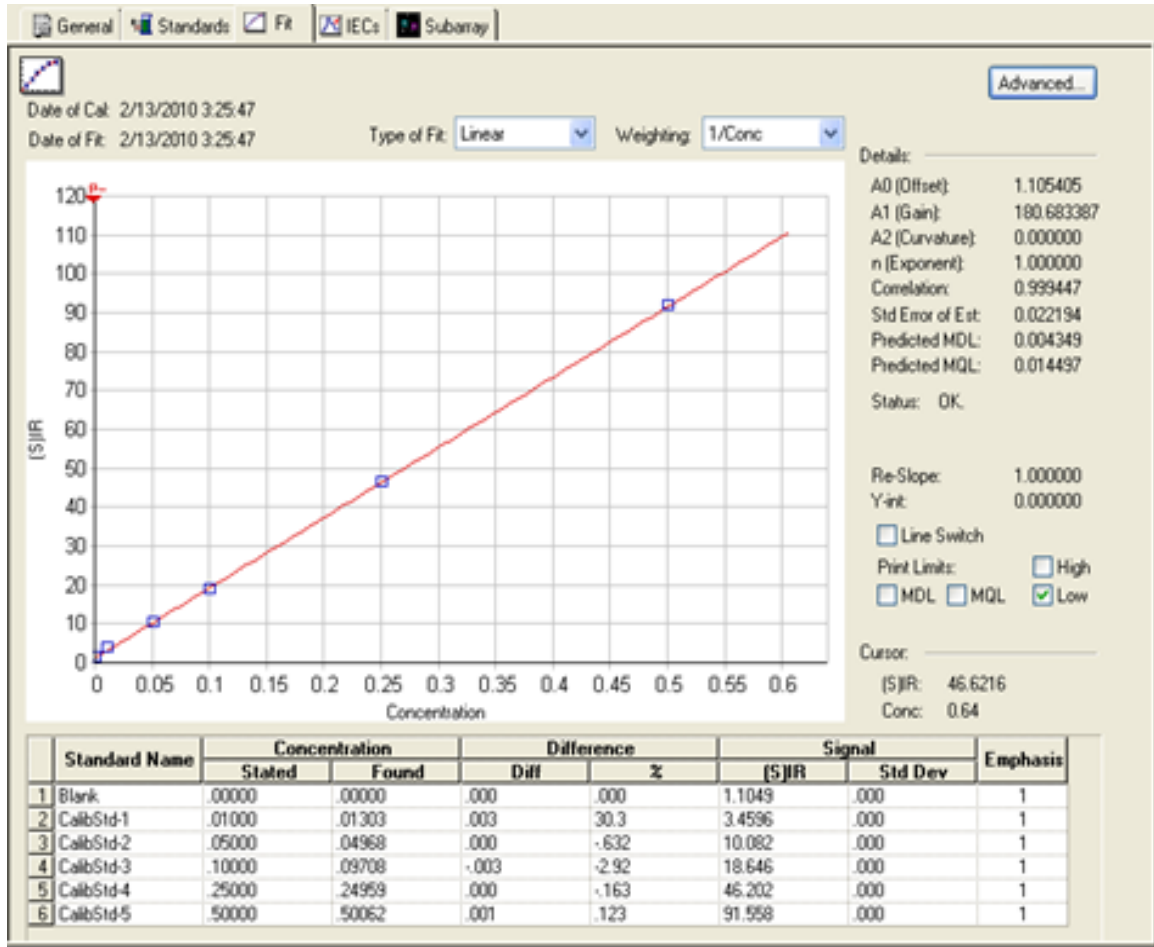
Şekil 8. Zn kalibrasyon grafiği.



Şekil 9. Cu kalibrasyon grafiği.



Şekil 10. Fe kalibrasyon grafiği.



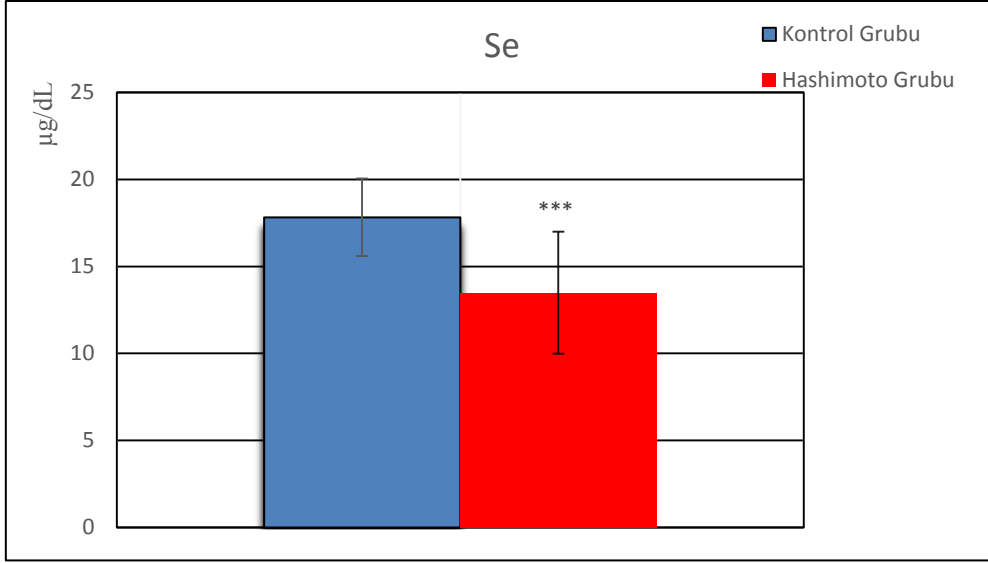
Şekil 11. Se kalibrasyon grafiği.

3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER

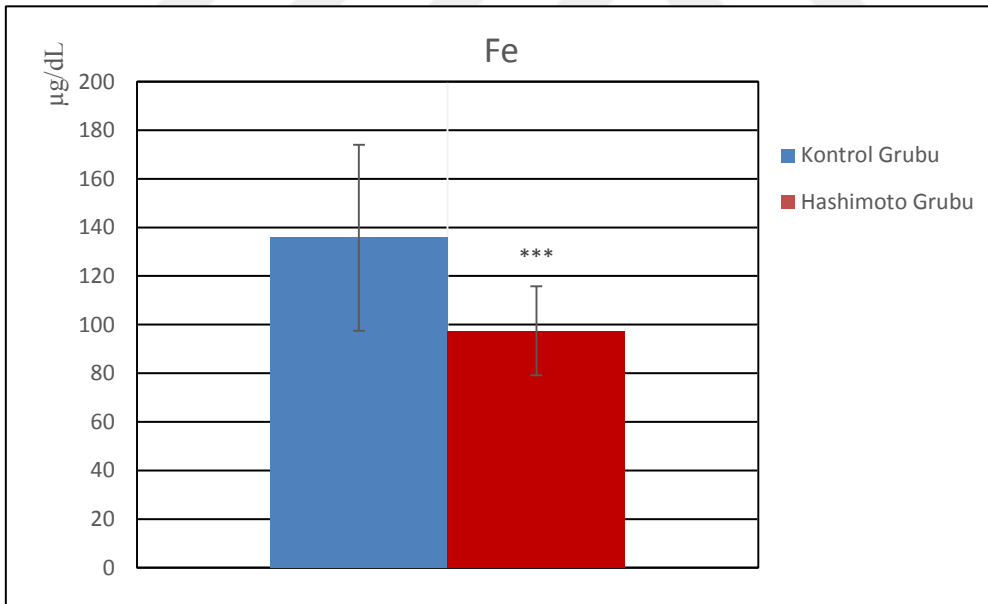
İstatistiksel değerlendirme “Statistical Package for the Social Sciences-SPSS 17.0 for Windows” paket programı ile yapılmıştır. Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasındaki anlamlılıklar; Pearson korelasyon testi ile değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart hata (SE) olarak verilmiş ve $p < 0,05$ değerler anlamı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

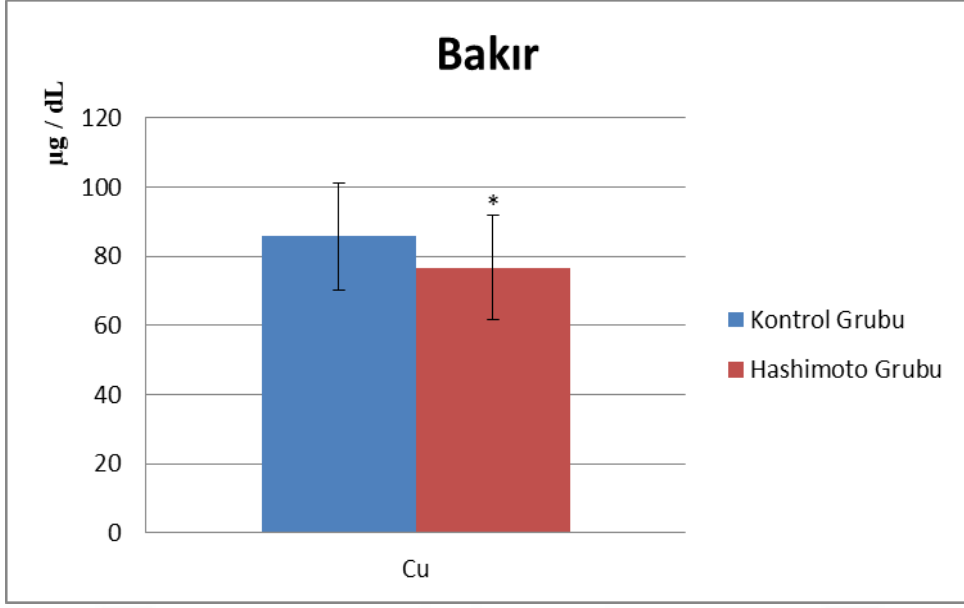
HT hasta grubunda, serum Se düzeyleri 13.49 ± 0.59 $\mu\text{g/dL}$ (Mean \pm SE) iken kontrol grubunda ise Se 17.83 ± 0.47 $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçüldü (Şekil 12). HT hasta grubunda, serum Fe düzeyleri 97.57 ± 4.43 $\mu\text{g/dL}$ iken kontrol grubunda Fe 135.81 ± 10.12 $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçüldü (Şekil 13). HT hasta grubunda, serum Cu düzeyleri 76.66 ± 2.41 $\mu\text{g/dL}$ iken kontrol grubunda iken Cu 85.67 ± 2.86 $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçüldü (Şekil 14). HT hasta grubunda, serum Zn düzeyleri 72.67 ± 1.46 $\mu\text{g/dL}$ iken kontrol grubunda Zn 103.39 ± 4.22 $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçüldü (Şekil 15). HT hasta grubunda, serum Se, Fe, Cu ve Zn düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$ ve $p < 0,001$) (Şekil 11). HT hasta grubunda Cu/Se oranı $6.14 \pm 0,23$ (Mean \pm SE) iken kontrol grubunda ise Cu/Se oranı $4.91 \pm 0,23$ olarak ölçüldü (Şekil 16). HT hasta grubunda Cu/Zn oranı 1.06 ± 0.23 iken kontrol grubunda Cu/Zn oranı 0.87 ± 0.22 olarak ölçüldü (Şekil 17). HT hasta grubunda, Fe/Se oranı 7.35 ± 2.59 iken kontrol grubunda Fe/Se oranı 8.09 ± 3.51 olarak ölçüldü (Şekil 18). HT hasta grubunda Fe/Zn oranı 1.36 ± 0.38 iken kontrol grubunda Fe/Zn oranı 1.29 ± 0.42 olarak ölçüldü (Şekil 19). Cu/Se ve Cu/Zn oranları, HT grubunda anlamlı olarak yüksek sonuçlandı. Ayrıca HT grubunda Cu ile Cu/Zn oranı arasında; Fe/Se ve Cu/Se oranları arasında; Fe/Zn ve Fe/Se oranları arasında pozitif korelasyon görüldü. Buna ek olarak, Fe düzeyleri ile Fe/Se ve Fe/Zn oranları pozitif; Se düzeyleri ile Cu/Se ve Fe/Se oranları arasında negatif bir korelasyon tespit edildi (Tablo2).



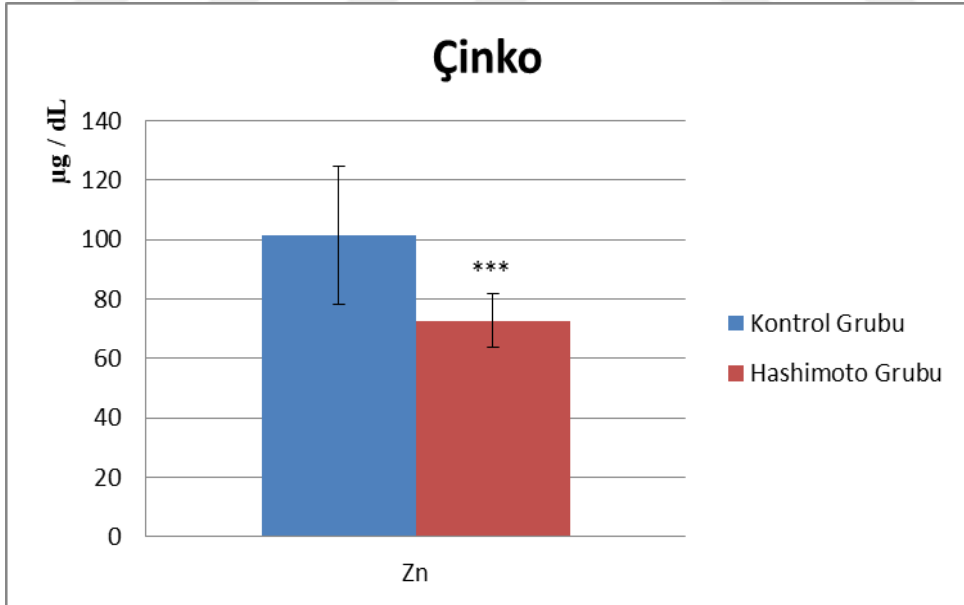
Şekil 12. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Se düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney U-testi).



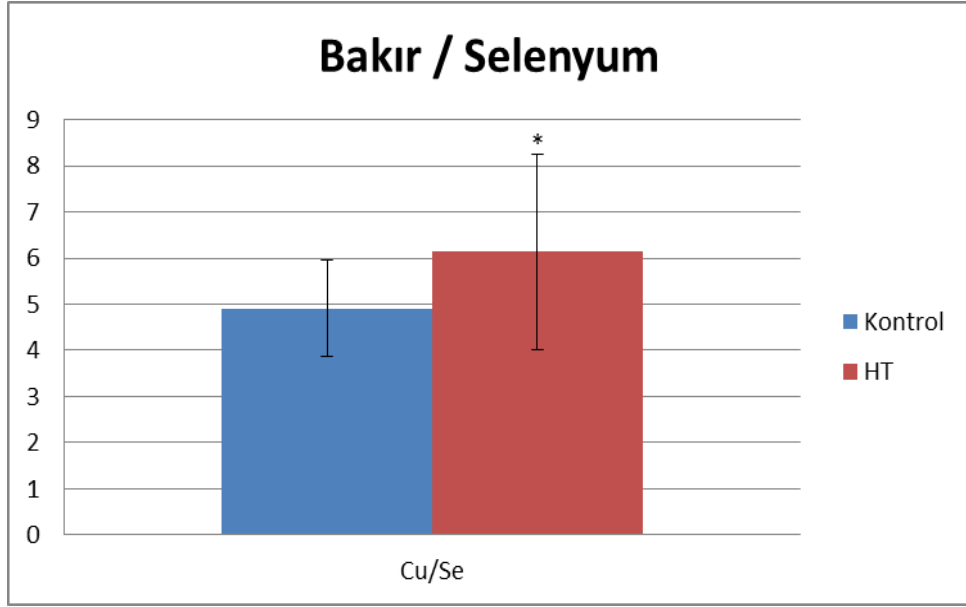
Şekil 13. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Fe düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney U-testi).



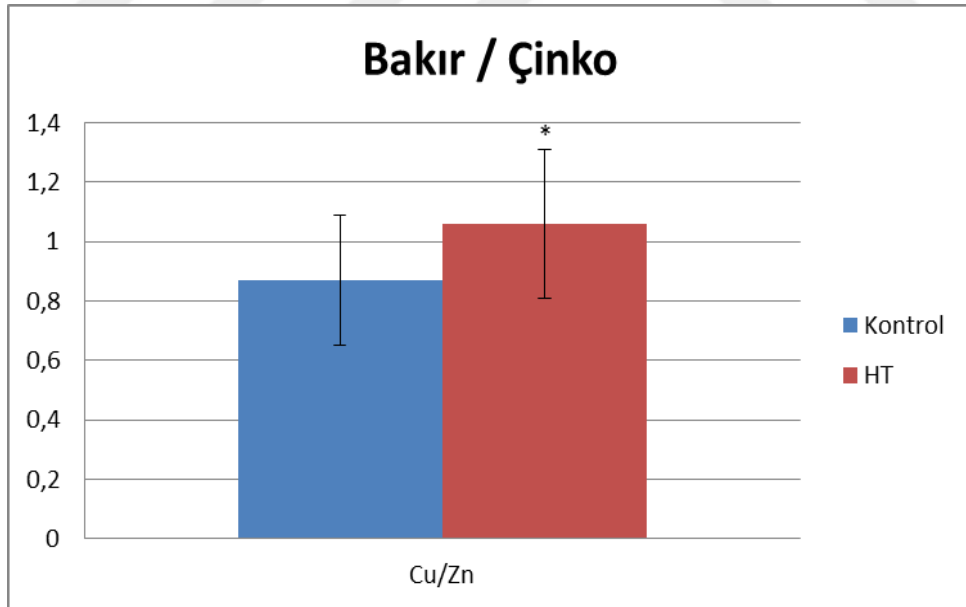
Şekil 14. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Cu düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, * $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-testi).



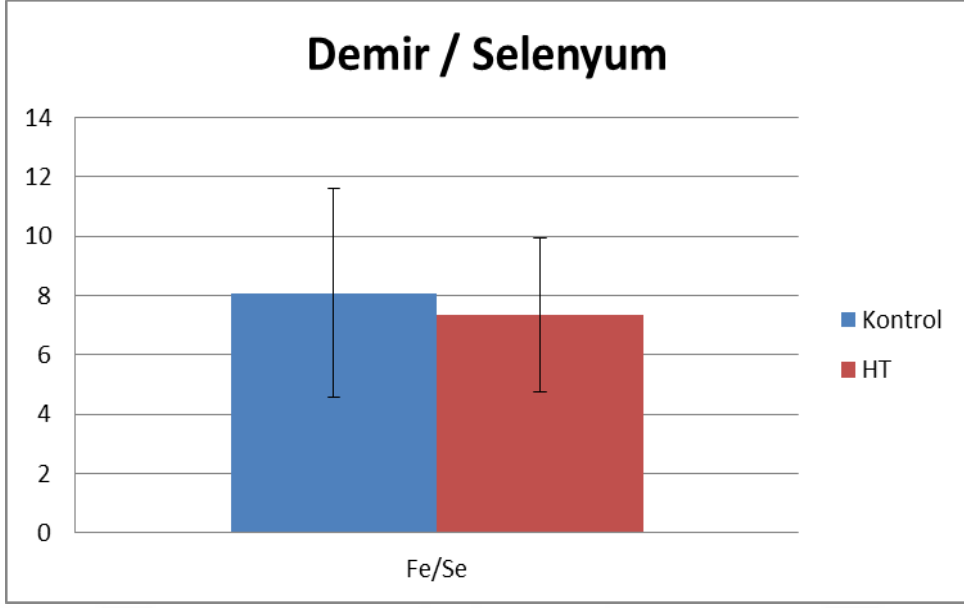
Şekil 15. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Zn düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney U-testi).



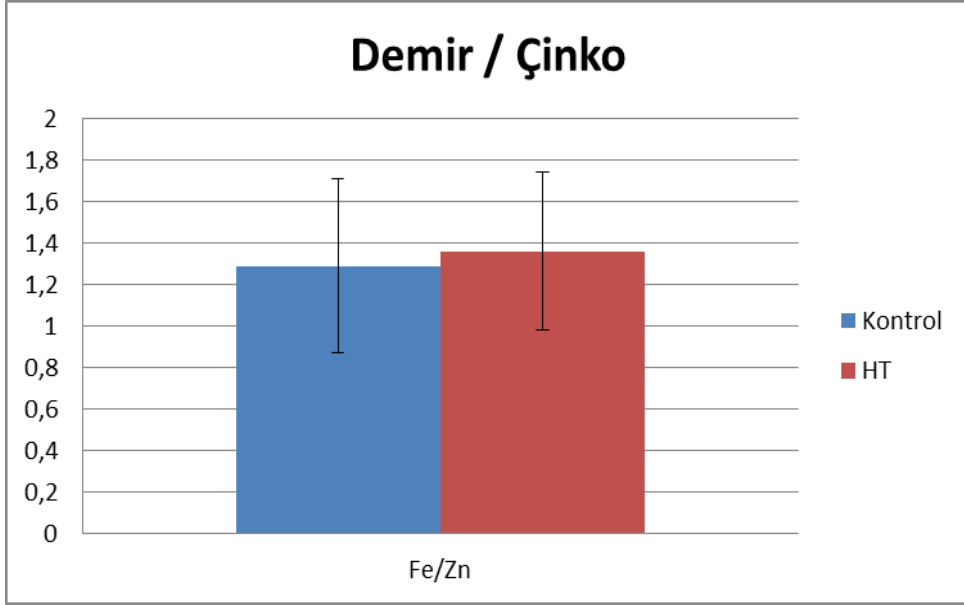
Şekil 16. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Cu/Se düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, * $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-testi).



Şekil 17. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Cu/Zn düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi, * $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-testi).



Şekil 18. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Fe/Se düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi.



Şekil 19. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Fe/Zn düzeyleri ortalama \pm standart hata (SE) olarak verildi.

Tablo 2. HT gubuna ait Cu, Fe, Se, Zn düzeyleri ve Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn oranlarının korelasyonu

	Cu	Fe	Se	Zn	Cu/Se	Cu/Zn	Fe/Se	Fe/Zn
Cu								
Fe	0.095							
Se	0.318	0.075						
Zn	0.298	0.260	0.191					
Cu/Se	0.268	0.050	-0.787	-0.120				
Cu/Zn	0.629*	0.020	0.247	-0.488*	0.224			
Fe/Se	-0.046	0.665*	-0.562*	0.036	0.580	-0.048		
Fe/Zn	0.024	-0,914*	0.018	-0,080	0.122	0.187	0.669*	

Değerler r; korelasyon katsayısı olarak verilmiştir, *p- değerleri ($p < 0,01$) anlamlı olarak kabul edilmiştir (Pearson korelasyonu).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada Fe, Cu, Zn ve Se düzeylerinin ölçümü ile Fe/Zn, Fe/Se, Cu/Zn ve Cu/Se oranları belirlenerek HT etiopatogenezindeki rolü araştırılmıştır. HT hasta grubunda serum Zn, Cu, Se ve Fe düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı; eser element oranlarından Cu/Se ve Cu/Zn'nin ise arttığı görülmüştür.

Literatürde HT hastalarında eser element düzeyleriyle ilişkili çalışmalar sınırlı sayıda olmaktadır ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çok çeşitli faktörlerin, bu çelişkili bulguların kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür. Metabolik, çevresel, beslenme alışkanlıkları, hormonal ve genetik faktörlerle birlikte seçilen populasyonlar da bu yönden önem taşımıştır. Çalışmamızda, aynı coğrafik bölgede yer alan tüm bireyler seçilerek eser element düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. HT'nin etiopatogenezini tam olarak açıklanmamıştır. İmmün sistem ve oksidatif stres bozuklukları, antioksidan sistem ve serbest radikal düzeylerindeki dengenin bozulması sonucu hücre fonksiyonlarında değişiklikler olması, immün ve inflamatuvar yanıtların disregülasyonu sorumlu tutulan mekanizmalar arasında kalmıştır. Geçiş metallerinden olan Cu ve Fe, dokularda ve hücrelerde oksidatif hasara neden olmuştur. Yapılan farklı çalışmalar sonucunda HT hastalarının eser element düzeylerinin ve oksidan/antioksidan dengenin değiştiği görülmüştür (Rostami et al 2013). Aynı çalışmada, HT hastalarının kontrol grubu bireyelerine göre indirgenmiş glutasyon düzeylerinin azaldığı, glutasyon peroksidaz aktivitesinin arttığı, glutasyonredüktaz aktivitelerinin ve idrar iyot atılımı miktarının ise değişmediği saptanmıştır. Çalışmamızda literatürde ilk defa, HT etiopatogenezinde bazı eser element düzeyleri, Fe/Zn, Fe/Se, Cu/Zn ve Cu/Se oranları ile birlikte değerlendirilmiştir.

Literatürde, Fe ve Cu gibi geçiş metalleri oksidatif hasar oluşumunda rol oynadığı gibi çeşitli hastalıklarda sebep olduğu belirtilmiştir. Birçok farklı biyomoleküle

serbest radikaller zarar verebilir. Oksidasyonun şiddeti ve metal iyonlarının varlığı, oksidatif stresin lokasyonu ve ilk hedefi, hücre tipine göre değişir. Fe ve Cu gibi geçiş metallere maruz kalınması, Fenton benzeri reaksiyonlar yoluyla üretilen serbest radikallere bağlı olarak moleküler hasarlara ve hücre homeostazının değişmesine yol açar (Adedapo, Sonuga, Afolabi and Amosu 2014). Zn, iki mekanizma ile antioksidan işlevi görebilir. Bağlanma proteinleri için rekabet ederek Fe ve Cu kullanılabilirliğini arttırabilir. Ayrıca proteinlerin sülfhidril gruplarına bağlanarak oksidatif hasardan korur. Se, çeşitli selenoproteinler aracılığıyla antioksidan/redoks ve anti-inflamatuar süreçlerde önemli rol alan bir elementtir. Selenyum, sitokin sekresyonunu baskılayarak CD4+ /CD25 FOXP3 ve T düzenleyici hücrelerin aktivitesini arttırarak, foliküler hücrelerin apoptozunu önler ve tiroiditten korur (Duntas 2015).

Birçok hastalığın teşhisi kanda eser element düzeylerinin ölçümüyle belirlenmektedir. Adedapo ve ark. ötiroidili ve hipertiroidili hasta gruplarında Cu, Se ve Zn düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptadılar (Adedapo et al 2014). Rasic-Milutinovic ve arkadaşları ise HT ve aşırı hipotiroidizmi hastalarda Cu ve Se oranının doğrudan tiroid fonksiyonunu etkileyebileceğini gösterdi (Rasic et al 2017). Erdal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Se ve Fe düzeylerinin HT hasta grubunda kontroller ile karşılaştırıldığında düşük olduğunu rapor ettiler (Erdal ve ark 2008). Bizim çalışmamızda da HT hasta grubunda serum Zn, Se, Cu ve Fe düzeyleri sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha düşüktü. Ancak, Dellal ve arkadaşları HT'li hasta grubunda serum Fe, Cu, Zn ve Se düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak değişmediğini gösterdiler (Dellal ve ark 2013).

HT'li hasta grubunda eser elementlerin düzeyleri ile ilişkili olarak elde edilen çelişkili bulguların bir kısmı küçük hasta gruplarında çalışılmış olması ve eser elementlerin serum düzeylerinin göstermiş olduğu saçılımdan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bu eser elementlerin durumunu etkileyen faktörlerin spektrumunun çok geniş olduğu da göz önünde tutulmalıdır. Bu açıdan belirlenememiş faktörlerin etkileri de oldukça olasıdır.

Çalışmamızda HT grubunda Cu/Zn ve Cu/Se oranları anlamlı olarak arttığı saptandı. Ayrıca HT grubunda Cu ve Cu/Zn oranı; Fe/Se ve Cu/Se oranları; Fe/Zn ve Fe/Se oranları arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte Fe düzeyleri ile Fe/Se ve Fe/Zn oranları arasında pozitif korelasyon; Se düzeyleri ile Cu/Se ve Fe/Se oranları arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Eser element oranlarında görülen değişikliklerin hastalığın gelişimi ve ilerlemesi ile ilgili olarak artan oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı bağlı olduğu düşünülebilir. Otoimmün hastalıklarda artan oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı bilinmektedir. Eser elementlerin bu kompleks süreçlerde etkileşimleri de oldukça karmaşıktır. Artan oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili herhangi bir durumun Se ve Zn seviyelerini düşürmesi beklenebilir. Bu özellikle Se ve Zn'nin antioksidan element olarak daha fazla tüketilmesinden kaynaklanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, hastalığın şiddeti açısından inflamasyon ve/veya oksidatif stresin izlenmesinde, eser element düzeyleri ile birlikte eser element oranlarının daha hassas gösterge olduğu bildirilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları doğrultusunda, HT'nin etiopatogenezinde Fe, Zn, Cu ve Se ile Cu/Se ve Cu/Zn oranlarının sebep veya sonuç olarak rol oynayabileceği düşünülebilir. HT'nin etiopatogenezinde redoks-aktif geçiş metallerinin ve ilişkili oksidatif stres/antioksidan sistemin moleküler mekanizmalarının açıklanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Adedapo K S, Sonuga A, Afolabi A O, Amosu A 2014. *Interaction of Some Selected Trace Elements with Thyroid Hormones in Patients with Goiter in Ibadan, Nigeria.J, Scient Res Rep*; 3(22):2875-2883.
- Ağar E, Rhoades R A (Edit) 2017. *Tıbbi Fizyoloji-Klinik Tıbbın Temelleri*. 4.basım. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri.
- Akçakaya A, Koç B, Ferhatoglu F 2012. *Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım*. Okmeydanı Tıp Dergisi;28.1-9.
- Al-Fartusie F S, Mohssan S N 2017. *Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body*. *Indian Journal of Advances in Chemical Science*.5(3) 127-136.
- Anaya J M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al. 2013. *Autoimmunity: From Bench to Bedside Bogota (Colombia), El Rosario University Press*. Jul 18.
- Angelova M, Asenova S, Nedkova V, Koleva-Kolarova, R 2011. *Copper in the human organism, Trakia Journal of Sciences*, 9(1): 88-98.
- Arthur JR, Beckett G J 1999. *Thyroid function. Br Med Bull*.55(3):658-68.
- Arthur JR, Nicol F, Beckett G J 1992. *The role of selenium in thyroid hormone metabolism: effects of selenium deficiency on thyroid hormone and iodine metabolism*. *Biol Trace Elem Res* ;33:37-42.
- Bahn S R, Burch B H, Cooper S D, Garber R J, Greenlee M C, Klein I, Laurberg P, McDougall R, Montori M V, Rivkees A S, Ross J A and Stan M N 2011. *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. *Thyroid*; 21:1169-70.

- Bal C, Büyükşekerci M, Ercan M, Hocaoglu A, Hüseyin, Tuğrul, Çelik H T, Abuşoğlu S, Tutkun E, Yılmaz Ö H 2015. Farklı selenyum seviyelerinin tiroid hormon sentezi üzerine etkisi. *Turk Hij Den Biyol Derg*; 72(4): 311-6.
- Boelaert K, Franklyn J A 2005. *Thyroid hormone in health and disease. J Endocrinol*; 187(1):1-15.
- Boron W F & Boulpaep E L 2016. *Medical Physiology E-Book. Elsevier Health Sciences*.
- Brix T H, Kyvik K O, Hegedus, L 2000. *A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. J Clin Endocr Metab*; 85:536-539.
- Brown K M, Arthur J R, 2001. *Selenium, selenoproteins and human health a review, Public Health Nutrition*,4(2B): 593-599.
- Cooper D 1990. *Substances That Affect Thyroid Function Or Thyroid Hormone Metabolism. The Thyroid Gland. Greer Ma [Eds]. Raven Press Ltd, New York*:323-344.
- Danks D M 1995. *Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease (7th ed). Vol II, New York: McGraw Hill, Inc: 2211-2235.*
- Dellal F D, Niyazoglu M, Ademoglu E, Gorar S, Candan Z, Bekdemir H, Uc ZA 2013. *Senes M.;Ozderya A.; Aral, Y. Evaluation of serum trace elements and vitamin levels in Hashimoto's Thyroiditis: Single centre Experience from Turkey. Open J, Endocrin Metabc Dis*; 3:236.
- Desai M P 1997. *Disorders of Thyroid Gland in India. Indian J Pediatr*; 64: 11-20.
- Duntas, L H 2008. *Environmental factors and autoimmune thyroiditis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 4(8):454-60.

Ecemiş G C, Çolak R 2012. *Tiroiditler. Journal of Experimental and Clinical Medicine*; 29(4S):321-327.

Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K 2008. *Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. Bio Trace Elem Res.* 123(1-3):1-7.

Erdoğan M F 2006. *Günümüzde Tiroid Hastalarına Yaklaşım. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*; 13(3): 132-151.

Ferenci P 2004. *Diagnosis and Current Therapy of Wilson's Disease. Aliment Pharmacol Ther*; 19:157-165.

Gao S, Jin Y, Unverzagt F W, Liang C, Hall K S, Cao J, Ma F, Murrell J R, Chang Y, Li P, Bian J, Hendrie, H C 2012. *Selenium Level and Depressive Symptoms in a Rural Elderly Chinese cohort. BMC Psychiatry*;12:72. 23.

Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G et al 1997. *Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Science*; 275:960-3.

Gullu S 2011. *Tiroiditler. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*: 165-176.

Guyton A C, Hall J E 2006. *Thyroid Metabolic Hormones. In Textbook of Medical Physiology. 11th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc.* 931- 943.

Hambidge M 2000. *Zinc and health: Current status and future directions. The Journal of Nutrition* 130: 1344-1349.

healevate.com/solutions-to-the-real-root-causes-of-hypothyroidism/

Erişim tarihi:01.04.2019.

Hider R C, Kong X 2013. *Iron: Effect of overload and deficiency. In: A. Sigel, H. Sigel, R. K. O. Sigel, (Ed.), Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases, Metal Ions in Life Sciences. Vol. 13. Ch. 8. Dordrecht: Springer, p229-294.*

Hashimoto's Disease National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service, 2012

Rocchi R, Rose N R, Caturegli P 2008. Hashimoto Thyroiditis. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Humana Press; pp. 217–220.

İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal 2012. İç Hastalıkları 3.baskı.

Jacobson D L, Gange S J, Rose N R, Graham N M 1997. *Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol; 84:223–43.*

Kaba M 2013. Gebelik ve Tiroid Hormonları. *Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal. 14(3):160-6.*

Kabalak T 2009. *Tiroid El Kitabı. 1. Basım, Güven Kitabevi, İzmir.*

Kayaalp S O (Editör) 2002. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. In: Kayaalp OS, Gürlek A. *Tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, tiotropin ve tiotropin salıverici hormon. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-TAŞ:1252-71.*

Khoury E L, Pereira L, Greenspan F S 1991. *Induction of HLA-DR expression on thyroid follicular cells by cytomegalovirus infection in vitro. Evidence for a dual mechanism of induction. Am J Pathol; 138(5): 1209–1223.*

Köhrle J, Gartner R 2009. *Selenium and Thyroid. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism; 23 815–827.*

Lazarus J H 2003. *Silent thyroiditis and subacute thyroiditis*. In: *The thyroid: A fundamental and clinical text, 7th*, Braverman, L E, Utiger, R D, (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; 577-Pearce, E N, Farwell, A P, Braverman, L E. *Thyroiditis*. *N Engl J Med*; 348:2646-7.

Little J M 2006. *Thyroid disorders. Part I: hyperthyroidism*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 101(3):276-84.

Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, Khoshniat M, Gohari M, Solati Z, Djalali M 2015. *Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial*. *J Am Coll Nutr*; 34:391-99.

McGregor B 2015. *Extra-Thyroid al factors impacting thyroid hormone homeostasis :a review*. *J Rest Med*; 4; 40-9.

Mendil D 2006. *Mineral and trace metal levels in some cheese collected from Turkey*. *Food Chemistry* 96: 532-537.

mskcc.org/cancer-care/patient-education/about-your-thyroid-surger

Erişim tarihi: 01.04.2019.

Nalbant A, Aydın A, İlçe H T, Cinemre H 2016. *Haşimoto Tiroiditli Olguların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi*. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*; 1(3):8-20.

Nazifi S, Saeb M, Abangah E, Karimi T 2008. *Studies on there lationship between thyroid hormones and some trace elements in the blood serum of Iranianfat-tailed sheep*. *VetArh*; 78:159.

Neufeld D S, Platzer M, Davies T F 1989. *Reovirus induction of MHC class II antigen in rat thyroid cells*. *Endocrinology*; 124:543–5.

Nilsson M, Fagman H 2017. *Development of the thyroid gland. Development* 144, 2123-2140.

Osredkar J, Sustar N 2011. *Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance, Journal of Clinical Toxicology*, S3: 1-18.

Özata M 2005. *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım*. Epsilon Yayıncılık İstanbul: 118.

people.uepi.ca/bate/Chap15.pdf. Erişim Tarihi: 01.04. 2019

Pearce E N, Farwell A P, Braverman L E 2003. *Thyroiditis. New England Journal Of Medicine*; 348(26):2646-2655.

Prasad A S 2008. *Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells. Journal of Molecular Medicine* 14(5-6): 353-357.

Prashanth L, Kattapagari K K, Chitturi R T, Baddam V R , Prasad L K 2015. *A review on role of essential trace elements in health and disease. Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*; 4(2) 75-85.

Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A 2011. *Thyroid disorders—assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. Biol Trace Elem Res*; 141: 65-75.

Rasic-Milutinovic Z, Jovanovic D, Bogdanovic G, Trifunovic J, Mutic J 2017. *Potential Influence of Selenium, Copper, Zinc and Cadmium on L-Thyroxine Substitution in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Hypothyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 125(2):79-85.

Rhoades R A & Bell D R 2012. *Medical physiology Principles for clinical medicine*. Lippincott Williams & Wilkins.

Rostami R, Aghasi M, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J 2013. *Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. Clin Biochem; 46:308-12.*

Sağlam F & Çakır B 2012. Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım. *Ankara Medical Journal; 12(3):136-139.*

Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B 2011. *Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? Horm Res Paediatr; 75(3):157-65.*

Slatosky J, Shipton B, Wahba H 2000. *Thyroiditis: Differential Diagnosis And Management. American Family Physician;61(4):1047-1052, 1054.*

Stathatos N, Daniels G H 2012. *Autoimmune thyroid disease. Curr Opin Rheumatol; 24:70-5.*

Stehle P, Stoffel-Wagner B, Kuhn K2016. *Parenteral trace element provision: recent clinical research and practical conclusions. Eur J Clin Nutr; 70: 886.*

tekinakpolat.com/wp-content/uploads/2016/11/tiroid-endokrin-kilavuz.pdf.

Erişim Tarihi: 01.04.2019.

Trace elements in human nutrition and health 1996. *WHO library cataloguing in publication data. World Health Organization Geneva.*

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu 2012. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 1. Baskı, Galenos Yayınevi, , İstanbul.*

Uğurlu G. 2006. Fenton reaktifi ve demir sülfat/dikromat yükseltgenleriyle demir kolonunda sulardan arsenik ve kron giderilmesi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

- Uysal A R 1990. *Subakut Granulomatöz Tiroidit. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*; 10(5):447-450.
- Ülger H, Coşkun A 2003. Çinko: Temel fonksiyonları ve metabolizması. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 5(2): 38-44.
- Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H2014. *Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis:summary of a Cochrane Systematic Review. Eur Thyroid J*; 3: 25-31.
- Wier F A, Farley C L 2006. *Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. J Midwifery Womens Health*; 51(3):152-8.
- Yörük O. 2008. Edirne havzasında yetiştirilen Ayçiçek bitkisinde (*Helianthus annuus* L.) bazı eser element içeriklerinin ICP-OES ile Tayini. Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Edirne.

EKLER

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulundan Etik Kurulu Onayı.

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/02/2018-E.2926



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/50
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Birsen AYDEMİR
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı

İlgi : 16.02.2018 tarihli 55 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Hashimoto Tiroidili Hastalarda Bakır, Demir ve Çinko Eser Elementlerinin Selenyum İle İlişkisinin Değerlendirilmesi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.

23...102...12018.

Evrak Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEKV46T20>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Esra ERTAN
Doğum yeri ve tarihi : Adapadarı/SAKARYA 08.05.1988
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi ve telefonu : esrartn88@gmail.com
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Biyofizik yüksek lisans
Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü
Hacı Zehra Akkoç Kız Lisesi
Erenler Ortaokulu
Erenler 50. Yıl İlkokulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlığı C sınıfı
Fizik Öğretmenliği
Sağlık Bilgisi ve Trafik Kültür Öğretmenliği
Kimya Öğretmenliği
Matematik Öğretmenliği

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları

Fatma Behice Serinkan Cinemre, Nurten Bahtiyar, Esra Ertan, Sevgin Değirmencioğlu, Nilgün Dilaveroğlu, Ayşe Erdogan Cakar, Hakan Cinemre, Birsen Aydemir “Investigation of the Levels of Copper, Iron, Zinc, Selenium and Ratios of Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn in Patients with Hashimoto Thyroiditis” 8(2):285-291, Sakarya Medical Journal 2018. <http://dergipark.gov.tr/smj/issue/38004/424877>

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Ataman BK, **Ertan E**, Cinemre FB, Cinemre H, Aydemir B. “ Lutesyum-177’nin Medikal Önemi” Journal of Human Rhythm Suppl 2017,III. Ulusal Tıp Kongresi Geleceğin Tıbbi III, Sakarya Üniversitesi Esentepe Kampüsü, Kongre Merkezi, Sakarya, 6-8 Mayıs 2017.

VIII- Diğer Bilgiler

Sertifikalar

İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlığı Sertifikası - C sınıfı

Pedagojik Formasyon Eğitim Sertifikası